

3227

DE INVLOED VAN  
17ALFA-HYDROXYPROGESTERONCAPRONAAT  
OP DE JONGE ZWANGERSCHAP

F.J.L. REIJNDERS



DE INVLOED VAN 17ALFA-HYDROXYPROGESTERONCAPRONAAT  
OP DE JONGE ZWANGERSCHAP

Reijnders, Franciscus Jacobus Laurentius

De invloed van 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat op de  
jonge zwangerschap / Franciscus Jacobus Laurentius  
Reijnders. - [S.l. : s.n.]. - Ill.

Proefschrift Nijmegen. - Met lit. opg.

ISBN 90-9001133-1

SISO 605.5 UDC 615.35:618.3

Trefw.: zwangerschap / hormonale therapie / progestagenen.

**DE INVLOED VAN  
17ALFA-HYDROXYPROGESTERONCAPRONAAT  
OP DE JONGE ZWANGERSCHAP**

**THE INFLUENCE OF 17ALPHA-HYDROXYPROGESTERONE CAPROATE  
ON EARLY PREGNANCY**

**PROEFSCHRIFT**

**TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE  
NIJMEGEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF. DR. J.H.G.I. GIESBERS VOLGENS BESLUIT VAN  
HET COLLEGE VAN DEKANEN IN HET OPENBAAR TE  
VERDEDIGEN OP DONDERDAG 19 DECEMBER 1985  
DES NAMIDDAGS TE 4.00 UUR**

**DOOR**

**FRANCISCUS JACOBUS LAURENTIUS REIJNDERS**

**GEBOREN TE HORN (L)**

Promotores : Prof. dr. R. Rolland  
Prof. dr. T.K.A.B. Eskes  
Co-referent : Dr. C.M.G. Thomas

*Aan Willemien  
en Maarten*





## VOORWOORD

Tijdens mijn opleiding tot gynaecoloog in het Sint Josephziekenhuis te Eindhoven werd ik door Dr. J.H.J.M. Meuwissen in de gelegenheid gesteld het onderzoek dat eerder door collega Dik Boer werd gestart, voort te zetten en af te ronden.

Velen hebben mij bij de voorbereiding van dit proefschrift geholpen, gestimuleerd, begeleid en ruimte geboden. Graag wil ik hen hier bedanken en enkelen met name noemen.

Prof.Dr. R. Rolland bood mij de mogelijkheid dit proefschrift tot stand te brengen en had de supervisie bij het verwerken van de onderzoeksgegevens.

Prof.Dr. T.K.A.B. Eskes was betrokken bij de opzet van het onderzoek en gaf waardevolle adviezen bij de afronding van het manuscript.

Dr. C.M.G. Thomas, heeft zich intensief met het onderzoek bezig gehouden en met grote nauwgezetheid de verschillende versies van het manuscript verbeterd en aangevuld.

Drs. W.H. Doesburg en W. Lemmens van de Mathematisch Statistische Adviesafdeling (hoofd: Drs. Ph. van Elteren) boden onmisbare hulp op statistisch gebied, waarbij vaak verhelderende vragen ter tafel kwamen.

Dr. N. Exalto is bereid geweest de tekst kritisch te bezien; vele van zijn opmerkingen zijn in het manuscript verwerkt.

De serumbepalingen werden alle - onder de verantwoordelijkheid van Dr. C.M.G. Thomas en de logistieke leiding van Ing. M.F.G. Segers - verricht in het laboratorium voor obstetrie en gynaecologie (hoofd: Drs. P.C.W. Houx).

De tekeningen werden vervaardigd door de heer J.G. Wiese.

Dr. J.H.J.M. Meuwissen, mijn opleider, dank ik voor de niet aflatende energie waarmee hij wees op het belang van wetenschappelijk werk tijdens de opleiding. Hiermee heeft hij mij in belangrijke mate gemotiveerd tot het vervaardigen van dit proefschrift.

Mijn andere opleiders, W. Snethlage, H. Bal, Dr. M.A.H.M. Wiegerinck en Dr. H.A.M. Brölmann, hebben - elk op specifieke wijze - aan mijn opleiding tot gynaecoloog bijgedragen en evenals Dr. W.H.M. van der Velden met belangstelling de voortgang van het onderzoek gevolgd.

Mijn mede-assistenten, Peer Huybregts, Rien Lambers, Michel Vleugels en Paul Dellelijn dank ik voor hun begrip en bemoediging, alsmede voor de collegiale wijze waarop zij het extra werk dat door mijn geregelde afwezigheid ontstond, van mij overnamen.

Mevrouw H. Abma-Goudswaard, bibliothecaresse in het Sint Josephziekenhuis, komt woorden van dank toe voor haar nauwgezette en deskundige hulp.

De firma Schering Nederland B.V. dank ik voor de financiële ondersteuning, waardoor het mogelijk werd dit onderzoek op te zetten en uit te voeren.

Voorts leverden de volgende firma's een bijdrage aan de uitvoering van het onderzoek: Gist-Brocades, Rijswijk; Mallinckrodt Diagnostica (Holland) B.V., Petten; Magnafarma, Laren; Hoechst Holland N.V., Amsterdam; Travenol B.V., Utrecht.

Dik Boer dank ik voor zijn adviezen en voor de belangstelling waarmee hij de verdere ontwikkeling van het onderzoek heeft gevolgd.

Natuurlijk gaat hier eveneens mijn dank uit naar alle zwangeren die bereid waren hun medewerking aan dit onderzoek te verlenen.

Tenslotte moge ik Monica Klessens verzekeren dat ik haar hulp en enthousiasme bij het gereedmaken van de tekst zeer gewaardeerd heb.

Lieve Willemien, jou dank ik in het bijzonder voor al je hulp en zorgzaamheid, en vooral voor je vriendschap en begrip.

## INHOUD

### LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

### INLEIDING

#### 1. SPONTANE ABORTUS

1.1. Definities	19
1.2. Frequentie van spontane abortus	20
1.3. Habituele abortus	22
1.4. Diagnostiek van spontane abortus	23
1.4.1. Klinisch onderzoek	23
1.4.2. Hormonaal onderzoek	24
1.4.3. Echoscopisch onderzoek	27
1.4.4. Onderzoek van het abortusproduct	30
1.5. Oorzaken van spontane abortus	34

#### 2. ENDOCRIENE ASPECTEN VAN DE JONGE ZWANGERSCHAP

2.1. Het corpus luteum	40
2.2. Corpus luteum insufficiëntie	41
2.2.1. Diagnose	41
2.2.2. Aetiologie	42
2.2.3. Therapie	42
2.2.4. Klinische relevantie	43
2.3. De luteo-placentaire shift	45
2.4. De foeto-placentaire eenheid	47
2.5. Hormonen	49
2.5.1. Humaan choriogonadotrofine	49
2.5.2. Humaan placentair lactogeen	51
2.5.3. Zwangerschapsspecifiek $\beta_1$ -glycoproteïne	52
2.5.4. Progesteron en 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron	52
2.5.5. Oestrogenen en dehydroepiandrosteron	54
2.5.6. Alfa-foetoproteïne	55
2.5.7. Cortisol	56
2.5.8. Prolactine	57
2.5.9. Schildklierhormonen	58

### 3. HORMONALE THERAPIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

3.1.	Inleiding	60
3.2.	Het gebruik van progestagenen	61
3.3.	De werking van progestagenen	62
3.4.	Indicaties voor hormonale therapie	64
3.5.	Resultaten van hormonale therapie	65
3.6.	Het therapeutisch effect van hormonale therapie	67
3.7.	Ongewenste bijwerkingen van hormonale therapie	69
3.7.1.	Onderzoek met betrekking tot teratogene eigenschappen	69
3.7.2.	Aangeboren afwijkingen	70
3.7.3.	Teratogene werking	71
3.7.4.	Niet-teratogene, ongewenste bijwerkingen	73
3.8.	Conclusie en de daaruit afgeleide vraagstelling	73

### 4. PATIENTEN, METHODEN EN ETHISCHE ASPECTEN

4.1.	Selectiecriteria	75
4.2.	Procedure	76
4.3.	Echoscopisch onderzoek	77
4.4.	Laboratoriumbepalingen	78
4.5.	Statistische bewerkingen	88
4.6.	Ethische aspecten	92

### 5. HET 17ALFA-HYDROXYPROGESTERONCAPRONAAT

5.1.	Samenstelling en structuurformule	94
5.2.	Farmacokinetiek	94
5.3.	Biologische eigenschappen	95
5.4.	Indicaties en contraïndicatie	96
5.5.	Bijwerkingen	97
5.6.	Dosering	98

### 6. RESULTATEN

6.1.	Algemene gegevens	99
6.2.	Klinische gegevens	101
6.3.	Echoscopische gegevens	103
6.4.	Hormonale gegevens	103

<u>7. CASUISTIEK</u>	
7.1. Het responsmodel	118
7.2. Zwangerschappen eindigend in abortus	119
7.3. Gemellizwangerschappen	126
7.4. Perinatale sterfte	130
 <u>8. ONDERLINGE RELATIES TUSSEN VERSCHILLENDE PARAMETERS</u>	
8.1. Ordening van enkele parameters bij de bepaling van de zwangerschapsduur in het eerste trimester	138
8.2. hCG-concentraties en het geslacht van de foetus	139
8.3. Recidiverende abortus en schildklierparameters	141
8.4. Invloed van ovulatieinductie op de hormoonspiegels tijdens de zwangerschap	142
 <u>9. ALGEMENE BESCHOUWING EN CONCLUSIES</u>	144
 <u>SAMENVATTING</u>	155
 <u>SUMMARY</u>	159
 <u>GERAADPLEEGDE LITERATUUR</u>	163
 <u>APPENDIX</u>	183
 <u>CURRICULUM VITAE</u>	199

## LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

A	= abortus
AFP	= alfa-foetoproteïne
Am	= amenorrhoeëduur
APLA	= abortus provocatus lege artis
BC	= bromocriptine
BSA	= bovine serum albumen
C	= cortisol
CBG	= corticosteroïd bindend globuline
CC	= clomifeencitraat
DBP	= distantia biparietalis
DCC	= dextran coated charcoal
DEX	= dexamethason
DHEA	= dehydroepiandrosteron
DHEAS	= dehydroepiandrosteronsulfaat
EE	= ethinyloestradiol
EMS	= epimestrol
F-8hCG	= vrije hCG 8-subunit
FE	= forcipale extractie
FHR	= fetal heart rate
FT4	= vrij thyroxine
gr	= gram
Gew	= gewicht
hCG	= humaan choriogonadotrofine
hMG	= humaan menopauze gonadotrofine
hPL	= humaan placentair lactogeen
i.m.	= intramusculair
IS	= international standard
IU	= internationale units
IUVD	= intrauteriene vruchtdood
KSL	= kruin-stuit-lengte
m, mnl	= mannelijk
MA	= menstrual age
n	= aantal
OE2	= oestradiol
17-OHP	= 17alfa-hydroxyprogesteron
17-OHP-C	= 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat

P	= overschrijdingskans
P	= partus à terme
P.A.	= patholoog anatomisch
Pi	= partus immaturus
Pr	= partus prematurus
Prog	= progesteron
PRL	= prolactine
Pn	= n <sup>de</sup> percentiel
$\hat{P}n$	= geschatte n <sup>de</sup> percentiel
r	= correlatiecoëfficiënt
SC	= sectio caesarea
SD	= standaarddeviatie
Sp	= spontane partus
SP <sub>1</sub>	= zwangerschapsspecifiek $\beta_1$ -glycoproteïne
SEM	= standard error of the mean
T <sub>3</sub>	= trijodothyronine
T <sub>4</sub>	= thyroxine
TBG	= thyroxine bindend globuline
TMX	= tamoxifen
TSH	= thyroid stimulerend hormoon
v, vrl	= vrouwelijk
VBV	= vaginaal bloedverlies
VC	= variatiecoëfficiënt
VE	= vacuum extractie
w	= weken
$\bar{x}$	= gemiddelde
<	= kleiner dan
>	= groter dan
≤	= kleiner dan of gelijk aan
≥	= groter dan of gelijk aan





## INLEIDING

Een spontane abortus is de meest voorkomende complicatie tijdens de zwangerschap. Ongeveer 10 tot 15% van de klinisch herkende zwangerschappen eindigt in een spontane abortus (overzicht: Stirrat, 1983). Er zijn evenwel aanwijzingen dat het werkelijke percentage "early pregnancy loss" veel hoger ligt (Edmonds et al., 1982; Rolfe, 1982). Slechts in 25 tot 40% kan in het abortusmateriaal een embryo of foetus worden aangetoond (overzicht: Huisjes, 1980). Bij ongeveer 20% van de geaborteerde embryo's of foetus kunnen congenitale afwijkingen worden vastgesteld (Poland en Lowry, 1974). In meer dan de helft van de gevallen van abortus spelen genetische factoren een rol (Lauritsen, 1976). Een spontane abortus is dus dikwijls een niet te vermijden gebeurtenis en op te vatten als een vorm van natuurlijke selectie.

Naast chromosomale afwijkingen zijn vele andere factoren genoemd welke tot abortus zouden kunnen leiden, zoals infecties, uterusanomalieën, endocriene en immunologische stoornissen (overzichten: Glass en Golbus, 1978; Huisjes, 1980; Rock en Zacur, 1983). Echter sluitende bewijzen voor een causaal verband ontbreken.

Een habituele abortus komt vaker voor dan men op grond van toeval zou verwachten en wordt als een ziektebeeld op zich beschouwd (Stray-Pedersen en Stray-Pedersen, 1984). Dit heeft er mede toe geleid dat men steeds naar behandelingsmethoden voor het optreden van een miskraam heeft gezocht.

Het endocrien milieu is voor de ontwikkeling van de jonge zwangerschap van groot belang. Endocriene stoornissen kunnen een rol spelen bij het mislukken van de zwangerschap. Immers uit diverse onderzoeken is gebleken dat de hormoonproductie van het corpus luteum in de eerste weken van de graviditeit essentieel is (overzicht: Csapo en Pulkkinen, 1978). Bovendien kan toediening van progestagenen na het verwijderen van het corpus luteum bij een aantal normale zwangerschappen een spontane abortus voorkomen (Pulkkinen, 1982).

Een insufficiënte werking van het corpus luteum kan leiden tot een ontwikkelingsstoornis van de jonge zwangerschap (Jones, 1976).

Het is echter moeilijk patienten met een - in hormonaal opzicht - bedreigde zwangerschap te selecteren.

Bovendien lijkt er een discrepantie tussen theorie en praktijk te bestaan. Immers het klinisch nut van hormoonsuppletie tijdens het

eerste trimester van de zwangerschap is nog niet aangetoond (Shearman en Garrett, 1963; MacDonald et al., 1972; Berle et al., 1980; Tognoni et al., 1980).

In deze studies werd geen gebruik gemaakt van echoscopisch onderzoek. Het echoscopisch onderzoek is een belangrijk hulpmiddel om een uitspraak te doen omtrent het nut van therapeutische maatregelen in geval van een dreigende miskraam (Bal en Meuwissen, 1978). Met behulp van echoscopisch onderzoek kunnen patienten, bij wie geen enkele vorm van therapie tijdens de zwangerschap zinvol is, gemakkelijk worden opgespoord. Anderzijds is in gevallen waarbij een levend embryo in utero is aangetoond bijna nooit een behandeling nodig, ook al is sprake van een dreigende miskraam (Anderson, 1980).

Een gedegen onderzoek naar het klinisch nut van hormoontoediening tijdens de graviditeit is nauwelijks uitvoerbaar. Voor een dergelijk onderzoek is immers een zeer grote groep patienten nodig, aangezien het optreden van een spontane abortus door veel factoren kan worden bepaald. Bovendien kan hormoonsuppletie waarschijnlijk slechts een zeer geringe reductie van het aantal gevallen van abortus geven.

Hormoontoediening tijdens het eerste trimester van de graviditeit is in een kwaad daglicht komen te staan, nadat er relaties met aangeboren afwijkingen bij de nakomelingen waren gelegd (Wilkins et al., 1958; Gal et al., 1967). Het meest uitgesproken voorbeeld hiervan is het diëthylstilbestrol (DES). Blootstelling van de vrucht aan DES kan enkele decennia later leiden tot het optreden van clearcellcarcinoom van de vagina (Herbst et al., 1971). Verder zijn er aanwijzingen voor stoornissen in de fertiliteit van man en vrouw en tijdens de zwangerschap een grotere kans op abortus en vroeggeboorte na intrauteriene blootstelling aan DES (overzicht: Stolk et al., 1982).

De meest voorgeschreven progestagene stof tijdens de jonge zwangerschap is het 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat (17-OHP-C). Het 17alfa-hydroxyprogesteron (17-OHP) is een fysiologisch voorkomende stof in het lichaam, welke door het corpus luteum wordt geproduceerd (overzicht: Little, 1983). Het 17-OHP-C is een synthetisch preparaat met een krachtige progestagene werking (overzicht: Reifstein, 1957). Tot op heden zijn er geen aanwijzingen dat 17-OHP-C teratogene eigenschappen heeft (Mau, 1981; Michaelis et al., 1983; Katz et al., 1985).

Er zijn slechts weinig gegevens voorhanden omtrent de meetbare hormonale en biochemische veranderingen na toediening van progestagene stoffen tijdens de graviditeit.

Tegen deze achtergronden werd het doel van onze studie geformuleerd: de invloed nagaan van 17-OHP-C op het endocriene profiel en echoscopische parameters van zwangerschappen, waarvan wordt aangenomen dat deze een verhoogde kans hebben om in een spontane abortus te eindigen. De effecten van 17-OHP-C bij een aantal individuele patienten zullen worden besproken aan de hand van een responsmodel, analoog aan het door Exalto (1979) opgestelde "groeimodel" voor de jonge zwangerschap.

De betekenis van veranderingen in het hormonaal profiel onder invloed van 17-OHP-C zal verder worden geanalyseerd. Afhankelijk van eventueel meetbare veranderingen zal worden getracht het indicatiegebied nader te omschrijven. Treedt er evenwel geen meetbaar effect op na toediening van 17-OHP-C, dan is dit een reden om aan de klinische bruikbaarheid van deze stof te twifelen.



SPONTANE ABORTUS1.1. Definities

In de Nederlandstalige literatuur spreekt men van een **spontane abortus** als het zwangerschapsproduct vóór het einde van de 16e week, gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie, geheel of gedeeltelijk uit het cavum uteri wordt uitgestoten. Hierbij wordt afgeweken van de indeling, zoals deze door de Internationale Federatie voor Gynaecologie en Obstetrie (FIGO) wordt geadviseerd. De FIGO hanteert een gewicht van de foetus van 500 gram of minder om het begrip abortus te definiëren (FIGO News, 1976). Een foetaal gewicht van 500 gram komt overeen met een zwangerschapsduur van ongeveer 22 weken.

Daarnaast worden in de internationale literatuur begrippen als "early" en "late" abortion gebruikt. Een "late abortion" komt ongeveer overeen met de in ons land gebruikte term partus immaturus. Men spreekt van een **partus immaturus** als foetus en placenta, al dan niet na het afsterven van de vrucht, in de periode tussen de 16e en de 28e week worden uitgedreven (Kloosterman, 1983).

De **zwangerschapsduur** kan uitgedrukt worden in weken **amenorrhoe**, gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie. Een meer exacte maat voor de duur van de zwangerschap is de "**menstrual age**". Deze wordt uitgedrukt in weken, te beginnen twee weken voor het tijdstip van de ovulatie. Tenzij anders vermeld zal de zwangerschapsduur in de volgende hoofdstukken steeds in "menstrual age" worden uitgedrukt.

Wanneer de zwangerschapsduur wordt gemeten vanaf de ovulatie of conceptie spreekt men van "**ovulation age**", respectievelijk "**gestational age**" (Exalto, 1979).

Een **dreigende abortus** is gekenmerkt door vaginaal bloedverlies in de eerste 16 weken van de zwangerschap, al of niet gepaard gaande met krampende buikpijn, zoals op kan treden bij het begin van een menstruatie (Kloosterman, 1983).

Er is sprake van een **recidiverende abortus**, indien twee of meer zwangerschappen in een spontane abortus eindigden.

Indien drie achtereenvolgende zwangerschappen in een miskraam eindigen spreekt men van een **habituele abortus** (Huisjes, 1980).

De term "**menstrual abortion**" geeft aan dat de conceptus verloren gaat tijdens de periode, waarin de eerstvolgende menstruatie wordt verwacht (Chartier et al., 1979).

## 1.2. Frequentie van spontane abortus

De exacte frequentie van spontane abortus is moeilijk aan te geven. Veel factoren spelen hierbij een rol. Op de eerste plaats is de frequentie afhankelijk van de definitie van abortus. Hierover bestaat in de literatuur geen overeenstemming.

Een aantal studies met betrekking tot het vóórkomen van abortus hebben een retrospectief karakter (Warburton en Fraser, 1964). Enige twijfel ten aanzien van de betrouwbaarheid van anamnestiche gegevens is hierbij niet ongerechtvaardigd.

Ook de detectiemogelijkheden om een zwangerschap vast te stellen hebben invloed op de frequentie van geregistreeerde "reproductive loss". Naarmate meer gevoelige methoden voor het aantonen van bevruchting en zwangerschap worden gebruikt, stijgt het percentage "early pregnancy loss" tot en met de 12e week tot 60% (Edmonds et al., 1982). In veel gevallen blijkt een abortus subklinisch te verlopen en kan men spreken van "menstrual abortion" (Chartier et al., 1979; Miller et al., 1980; Rolfe, 1982). Echter de meeste onderzoeken waarbij zeer gevoelige bepalingsmethoden gebruikt zijn om een zwangerschap in een vroeg stadium aan te tonen, zijn in zeer geselecteerde patientenpopulaties verricht (Chartier et al., 1979).

De frequentie van abortus wordt dus voor een deel bepaald door de wijze waarop het materiaal voor de berekeningen wordt verzameld (Jansen, 1982).

Het bepalen van de kansen op abortus wordt bemoeilijkt doordat de opeenvolgende zwangerschappen van een vrouw geen onafhankelijke gebeurtenissen zijn (Wilcox en Gladen, 1982). Naarmate de zwangere ouder is en meer spontane abortus heeft doorgemaakt, is de kans op een miskraam groter (Lauritsen, 1976; Jansen, 1982). Ook de zogenaamde "selectieve fertiliteit" speelt een belangrijke rol. Hiermee wordt bedoeld dat het

contraceptiegedrag, en daarmee de fertiliteit, wordt beïnvloed door de afloop van voorafgaande zwangerschappen en door de gewenste gezinsgrootte (Wilcox en Gladen, 1982).

Tegen de achtergronden van veranderende maatschappelijke opvattingen over gezinsplanning, gebruik van contraceptiva en abortus provocatus, kan men verwachten dat de incidentie en registratie van spontane abortus tegenwoordig anders is dan bijvoorbeeld 30 jaar geleden. Toen maakten waarschijnlijk méér vrouwen thuis een miskraam door zonder daarvoor medische hulp in te roepen en werden gevallen van abortus provocatus niet als zodanig geregistreerd (Vlaanderen, 1983). Een gezin met twee kinderen werd destijds niet als voltooid beschouwd en de mogelijkheden in het kader van erfelijkheidsadvisering waren beperkt. Tenslotte is de frequentie van spontane abortus mede afhankelijk van wat men zou kunnen noemen de "kwaliteit" van de conceptus. Meer dan de helft van het aantal abortus hangt samen met chromosomale- en/of aanlegstoornissen van de conceptus (Kirkels, 1966; Lauritsen, 1976; Jacobs, 1977).

Echoscopisch onderzoek stelt ons reeds vroeg in de zwangerschap in staat een uitspraak omtrent de prognose van de zwangerschap te doen. Bij een ongestoord verlopende zwangerschap is de kans op een spontane

tabel 1.1: Frequentie van spontane abortus en partus immaturus bij patiënten onder controle vanaf 10 weken of eerder, onderverdeeld naar leeftijd van de zwangere (gemodificeerd naar Gilmore en McNay, 1985)

leeftijd (jaar)	aantal patienten	abortus of partus immaturus		
		totaal aantal		aantal na aangetoond embryonaal leven
< 20	135	15	(11.1%)	1
20 - 24	564	44	( 7.8%)	11 ( 2.1%)
25 - 29	764	74	( 9.7%)	11 ( 1.6%)
30 - 34	480	57	(11.9%)	11 ( 2.5%)
35 - 39	170	23	(13.5%)	4 ( 2.6%)
≥ 40	26	7	(26.9%)	3 (13.6%)
totaal	2139	220	(10.3%)	41 ( 2.1%)

miskraam of partus immaturus slechts twee tot drie procent wanneer voor het einde van de tiende week hartactie bij het embryo kan worden aangetoond (Christiaens en Stoutenbeek, 1984; Gilmore en McNay, 1985). Deze kans neemt toe met het stijgen van de leeftijd van de zwangere (tabel 1.1). Het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het berekende percentage (2.1%) spontane abortus of partus immaturus ligt tussen 1.5 en 2.7 %.

In het algemeen wordt evenwel aangenomen dat 10 tot 15% van de klinisch herkenbare zwangerschappen eindigt in een spontane abortus (overzichten: Exalto, 1979; Stirrat, 1983).

### 1.3. Habituele abortus

Uitgaande van een kans van 15% op een solitaire spontane abortus, zou de kans op drie opeenvolgende abortus circa 0.3 - 0.4% bedragen, indien het optreden van een miskraam op louter toeval zou berusten.

In werkelijkheid is de kans op een habituele abortus groter en ligt tussen 0.4 en 0.8% (Stray-Pedersen en Stray-Pedersen, 1984). Habituele abortus wordt dan ook meestal als een apart ziektebeeld beschouwd.

Ook voor twee opeenvolgende abortus is gebleken dat de herhalingskans groter is dan op grond van toeval kan worden verwacht (Warburton en Fraser, 1964; Boué et al., 1973; Poland et al., 1977).

Bij de berekening van de kans op herhaling van een abortus spelen overigens dezelfde moeilijkheden een rol als bij de bepaling van de frequentie van een eenmalige abortus (hoofdstuk 1.2). De herhalingskans van abortus wordt verder door het karyotype van het abortusmateriaal beïnvloed. Bij een normaal karyotype bestaat er een significant hogere kans op een tweede abortus (Lauritsen, 1976). Bij karyotypering en morfologisch onderzoek van twee opeenvolgende abortus werd een correlatie gevonden tussen het normaal of abnormaal karakter van de beide abortus (Boué et al., 1973; Lauritsen, 1976; Poland en Ho Yuen, 1978). Andere onderzoekers rapporteerden een mindere mate van overeenstemming tussen de onderzochte abortusproducten bij dezelfde patient (Kajii en Ferrier, 1978; Vlaanderen, 1983).

Men kan een onderscheid maken tussen primaire en secundaire habituele abortus, afhankelijk van het feit of aan de drie opeenvolgende abortus een partus is voorafgegaan. De kans op een primaire habituele abortus werd berekend op 1:300; de kans bedraagt 1:493 indien de vrouw reeds



een levend kind heeft (Javert et al., 1949). Het verschil in prognose van de zwangerschap na voorafgaande primaire dan wel secundaire habituele abortus kon later worden bevestigd (Goldzieher en Benigno, 1958).

De kans op een miskraam na een habituele abortus bedraagt 32 tot 47% (Warburton en Fraser, 1964; Poland et al., 1977; Vlaanderen, 1983). De kans op een levend kind na een habituele abortus ligt daarentegen rond de 75% (Vlaanderen, 1983).

#### 1.4. Diagnostiek van spontane abortus

##### 1.4.1. Klinisch onderzoek

Het klinisch onderzoek bij stoornissen in de vroege zwangerschap is van groot belang en dient vooraf te gaan aan het gebruik van diagnostische hulpmiddelen zoals hormonaal onderzoek en echoscopie.

Voor de beschrijving van het klinisch onderzoek en voor de differentiaaldiagnose van vaginaal bloedverlies in het eerste trimester van de zwangerschap kan worden verwezen naar leerboeken (Martius, 1981; Kloosterman, 1983).

Enkele klinische beelden worden hier kort besproken.

Een **abortus imminens** is een dreigende miskraam met bloedverlies uit het cavum uteri met gesloten cervix, al dan niet gepaard gaande met buikpijn, vaak krampend van aard in de eerste 16 weken van de zwangerschap.

Men spreekt van een **abortus in gang** wanneer het ostium cervicis open staat met bloed- en/of weefselverlies uit het cavum uteri.

Het zwangerschapsproduct kan vervolgens geheel of gedeeltelijk worden uitgedreven uit het cavum uteri: **abortus completus** respectievelijk **abortus incompletus**.

Bij een **missed abortion** bestaat er een retentie van het zwangerschapsproduct, waarvan het embryo of de foetus is afgestorven. Ook bij aanlegstoornissen, zoals een lege vruchtzak, kan het beeld van een missed abortion optreden (Exalto en Meuwissen, 1976).

Met klinisch onderzoek kan men bij een dreigende abortus geen zekere uitspraak doen over het verdere verloop van de zwangerschap (Duff et al., 1980). Ook het moment waarop voor het eerst vaginaal bloedverlies optreedt blijkt weinig prognostische betekenis te hebben. Wanneer het

eerste bloedverlies drie dagen of langer duurt leidt dit significant vaker tot een spontane abortus (Mantoni, 1985). Bij ongeveer 20% van de klinisch herkende zwangerschappen is sprake van een dreigende miskraam. In 50% van de gevallen van een dreigende abortus treedt daadwerkelijk een miskraam op (Johannsen, 1970; Jouppila, 1980).

Vaginaal bloedverlies in het eerste trimester bij een gemelligraviditeit heeft een veel slechtere prognose dan bij een eenlinggraviditeit. In een prospectieve studie (Varma, 1979) trad er bij 12 van 30 gemellizwangerschappen vaginaal bloedverlies op in het eerste trimester; bij 11 van deze 12 patienten trad er een spontane abortus op.

#### 1.4.2. Hormonaal onderzoek

Een graviditeit kan in een vroeg stadium door middel van zwangerschapsspecifieke hormonen worden aangetoond.

Reeds voor de implantatie is een bevrucht ovum door bepaling van de zogenaamde "early pregnancy factor" (EPF) in het serum aantoonbaar (Rolfe, 1982). Wanneer er een innesteling plaatsvindt is - afhankelijk van de gebruikte methode - 8 tot 11 dagen na de LH-piek een verhoogde spiegel van het humaan choriogonadotrofine (hCG) meetbaar in het serum (Lenton et al., 1982a) en vanaf de tiende dag na de ovulatie in de urine (Edmonds et al., 1982). Het hCG wordt in de syncytiotrofoblast geproduceerd. Verder produceert de foeto-placentaire eenheid proteïnen, steroïden en enzymen (Chard, 1983).

Het verloop van de plasmaspiegels van de verschillende producten van de foeto-placentaire eenheid laat tijdens de normale zwangerschap een min of meer vast patroon zien. De hCG-spiegels tonen een karakteristiek plateau tussen de achtste en tiende week.

Afwijkende hormoonspiegels zouden een prognostische waarde ten aanzien van het verder verloop van de zwangerschap kunnen hebben (Gerhard en Runnebaum, 1984). Bij de interpretatie van gegevens omtrent de voorspellende waarde dient men te bedenken dat zowel de biologische variatie als de dagschommelingen van een bepaald hormoon zeer groot zijn (Miyakawa et al., 1977). Verder zijn de bepalingsmethoden en detectiegrenzen vaak verschillend en wordt het referentiegebied voor de normale zwangerschap op een andere wijze gedefinieerd.

Tabel 1.2 geeft voor een aantal biochemische componenten de voorspellende waarde bij een dreigende abortus of dreigende partus immaturus.

Tabel 1.2: Voorspellende waarde (in procenten) van eenmaal bepaalde biochemische parameters ten aanzien van de afloop van de zwangerschap bij dreigende abortus of dreigende partus immaturus, indien de bepaalde parameter beneden de aangegeven ondergrens valt (gemodificeerd naar Schultz-Larsen en Hertz, 1978)

Parameter		Voorspellende waarde (%) m.b.t.	
Auteur	ondergrens	het optreden van abortus of partus immaturus	het voortgaan van de zwangerschap na de 28e week
humaan placentair lactogeen (hPL)			
Kunz en Keller, 1976	$\bar{x} - 1SD$	81	61
Hertz en Schultz-Larsen, 1983	$\bar{x} - 2SD$	92	69
humaan choriogonadotrofine (hCG)			
Kunz en Keller, 1976	$\bar{x} - 1SD$	79	71
Jouppila et al., 1980	$P_{2.5}$	93	74
Dhont et al., 1982	$\bar{x} - 2SD$	97	87
oestradiol			
Kunz en Keller, 1976	$\bar{x} - 1SD$	92	68
Jouppila et al., 1980	$P_{2.5}$	77	79
progesteron			
Kunz en Keller, 1976	$\bar{x} - 1SD$	89	60
Jouppila et al., 1980	$P_{2.5}$	93	73
zwangerschapsspecifiek B <sub>1</sub> -glycoproteïne (SP <sub>1</sub> )			
Schultz-Larsen en Hertz, 1978	$\bar{x} - 2SD$	89	94
Jandial et al., 1978	$\bar{x} - 2SD$	87	75
Hertz en Schultz-Larsen, 1983	$\bar{x} - 2SD$	76	74
alfa-foetoproteïne			
Kunz en Keller, 1976	$\bar{x} - 1SD$	38	30
Hertz en Schultz-Larsen, 1983	$\bar{x} - 2SD$	82	65

De prognostische waarde ten aanzien van het optreden van abortus kan door combinaties van bepalingen worden verhoogd (Miyakawa et al., 1977; Jovanovic et al., 1978; Schultz-Larsen en Hertz, 1978; Exalto, 1979; Hertz en Schultz-Larsen, 1983; Gerhard en Runnebaum, 1984).

Wanneer bij een dreigende abortus zowel de progesteronspiegel als de hCG- of oestradiolspiegel beneden het referentiegebied ( $P_{2.5}$ - $P_{97.5}$ ) voor de ongestoorde zwangerschap ligt, kan een miskraam in 100% van de gevallen worden voorspeld (Jouppila et al., 1980).

Herhaalde bepalingen bij dezelfde patient verhogen de voorspellende waarde ten aanzien van zowel een slechte als een goede afloop van de zwangerschap (Kunz en Keller, 1976; Jandial et al., 1978; Exalto, 1979; Hertz en Schultz-Larsen, 1983).

Zoals uit tabel 1.2 blijkt hebben pathologische spiegels van een eenmalige meting in het algemeen een grotere voorspellende waarde ten aanzien van een ongunstige afloop van de zwangerschap dan normale spiegels ten aanzien van een goede afloop (Radwanska et al., 1978; Jouppila et al., 1979; Iatra et al., 1983). Dit wordt verklaard door het feit dat in 30 tot 50% van de gevallen van een missed abortion hormonale waarden binnen het referentiegebied worden gevonden (Jouppila et al., 1979; Gerhard et al., 1979). Ook "blighted ova" hebben vaak een relatief normale placentaire histologie en endocriene functie (Jouppila et al., 1984). De hPL-spiegel kan zelfs nog na een intrauteriene vruchtdood stijgen (Aspillaga et al., 1983b). Bovendien bestaat er bij een dreigende abortus met een levende foetus - dus met meestal normale hormoonspiegels - een kans tot 13% dat er alsnog daadwerkelijk een abortus optreedt (Jouppila, 1980).

Over het algemeen blijkt de klinische waarde van de progesteron-, oestradiol-, hCG- en  $SP_1$ -bepalingen onderling niet significant verschillend te zijn (Salem et al., 1984).

De verschillen in voorspellende waarde zijn verder mede afhankelijk van het moment van de zwangerschap waarop de bepaling wordt verricht (Aspillaga et al., 1983a; Gerhard en Runnebaum, 1984). Dit moment is bijna nooit gestandaardiseerd, maar wordt bepaald door het moment waarop het vaginaal bloedverlies zich manifesteert.

Lage hormoonspiegels zijn waarschijnlijk eerder het gevolg van een "defecte" trofoblast dan de directe oorzaak van een dreigende abortus (overzicht: Shearman, 1983).

### 1.4.3. Echoscopisch onderzoek

Echoscopisch onderzoek is een belangrijk hulpmiddel bij de diagnostiek van de normaal verlopende en gestoorde zwangerschap. Verschillende echoscopische aspecten van de jonge zwangerschap kunnen als parameter voor de groei en als bepaling van de termijn van de zwangerschap worden gebruikt.

Vanaf een amenorrhoeeduur van ongeveer vijf weken kan een zwangerschapsring echoscopisch zichtbaar gemaakt en vervolgd worden. De zwangerschapsring wordt tot de 11e week gevormd door de amnionholte en het extra-embryonaal coeloom (Robinson, 1975a). Bij een enkelvoudige meting kan aan de hand van de gemiddelde diameter van de zwangerschapsring de termijn van de zwangerschap met een nauwkeurigheid van tien dagen worden bepaald. Toename van de ringdiameter is een maat voor groei in de jonge zwangerschap (Robinson, 1975b; Piironen, 1975).

De meting van de kruin-stuit-lengte (KSL) van het embryo, respectievelijk de foetus, biedt vanaf de zesde week eveneens de mogelijkheid om de groei te vervolgen. De duur van de zwangerschap kan met 95% zekerheid worden bepaald met een nauwkeurigheid van drie dagen bij drie onafhankelijke KSL-metingen in het eerste trimester (Robinson en Fleming, 1975). Vanaf ongeveer negen à tien weken kan meting van de distantia biparietalis (DBP) als parameter voor de groei worden gebruikt. In het tweede trimester kan de duur van de zwangerschap door echoscopische meting van de foetale femurlengte worden bepaald (O'Brien et al., 1981).

De embryonale hartactie kan vanaf 31 dagen na de conceptie (7-3 weken MA) echoscopisch worden waargenomen. Er bestaat een verband tussen de frequentie van de hartslag en de amenorrhoeeduur met een maximale frequentie van gemiddeld  $175 \pm 12$  (SD) slagen per minuut bij een amenorrhoeeduur van negen weken (Robinson en Shaw-Dunn, 1973).

Een minder toegepaste methode om de groei van de jonge zwangerschap in echoscopische termen te beschrijven is het bepalen van het volume van de "gestation sac" (Robinson, 1975a). Deze methode is vrij bewerkelijk en heeft een spreiding van ongeveer tien procent.

Een mola hydatidosa en een meerlingzwangerschap kunnen met behulp van ultrageluid reeds in een vroeg stadium worden gediagnostiseerd. Niet

zelden blijkt bij meerlingen één of meer van de aangelegde zwangerschappen uit een "blighted ovum" te bestaan (Varma, 1979).

Naast de bovengenoemde toepassingen is de echoscopie vooral van belang bij stoornissen in het klinisch verloop van de jonge zwangerschap, met name in geval van vaginaal bloedverlies, al of niet gepaard gaande met buikpijn of het bij klinisch onderzoek uitblijven van groei van de uterus (Bal en Meuwissen, 1978). Er kan een onderscheid tussen een onvermijdbare en een mogelijk vermijdbare miskraam worden gemaakt.

Een abortus incompletus en de afwezigheid van embryonale structuren na de zevende week ("blighted ovum") kan betrekkelijk eenvoudig worden vastgesteld. In een aantal gevallen is het nodig het echoscopisch onderzoek na een week te herhalen, met name wanneer de termijn niet exact op basis van andere dan echoscopische gegevens kan worden bepaald.

Het aantonen van embryonale hartactie is de belangrijkste prognostische factor bij een dreigende abortus. Na de zevende week kan reeds in 98% van de gevallen een abortus worden voorspeld wanneer embryonale hartactie en/of embryonale bewegingen afwezig zijn (Anderson, 1980). Indien na de negende week geen leven (meer) aantoonbaar is, eindigt de zwangerschap in 100% van de gevallen in een spontane abortus (Jouppila, 1980). Wanneer na de negende week foetale hartactie kan worden aangetoond zal in drie tot dertien procent van de gevallen met een dreigende abortus daadwerkelijk een miskraam cq. partus immaturus optreden (Anderson, 1980; Duff et al., 1980; Jouppila, 1980; Mantoni, 1985).

De frequentie van de foetale hartactie heeft geen prognostische betekenis (Robinson en Shaw-Dunn, 1973).

Ook een relatief kleine vruchtzak ten opzichte van de lengte van de foetus (low "sac-fetus" ratio) heeft geen prognostische betekenis (Robinson, 1975b).

De vorm van de zwangerschapsring is evenmin van belang voor de afloop van de zwangerschap, wanneer foetale hartactie aantoonbaar is (Anderson, 1980).

Een lage implantatie van het bevruchte ovum in de uterus leidt weliswaar significant vaker tot vaginaal bloedverlies, maar niet tot een hoger abortuspercentage (Smith et al., 1978).

De ringdiameter laat reeds vroeg afwijkingen zien bij zwangerschappen die in abortus eindigen (Exalto, 1979). Echter, zowel een lege vrucht-

zak als een vruchtzak met een afgestorven embryo kunnen nog geruime tijd groei vertonen (Exalto en Boerrigter, 1981).

Soms kunnen in de periode tussen de 12e en de 20e week echo-vrije gebieden buiten de amnionholte worden gezien, welke als haematomen worden geïnterpreteerd (Mantoni en Pedersen, 1981). Aan de grootte van het haematoom werd prognostische betekenis ten aanzien van de afloop van de zwangerschap toegekend (Mantoni en Pedersen, 1981). In een recente studie kon dit niet worden bevestigd (Jouppila, 1985). Voor de 12e week wordt een transsone ruimte buiten het amnion meestal gevormd door het extra-embryonaal coeloom, waarin intrauteriene haematomen niet of nauwelijks te onderscheiden zijn (Mantoni en Pedersen, 1983).

Bij vergelijkend onderzoek met betrekking tot de diagnostiek en prognose bij een gestoord verloop van het eerste trimester van de zwangerschap blijkt het echoscopisch onderzoek superieur boven hormonaal en klinisch onderzoek (Jung et al., 1979; Jouppila et al., 1980; Duff et al., 1980; Ho Yuen et al., 1981). Voor de zwangerschapsperiode tussen zes en negen weken (MA) wordt echoscopisch onderzoek gecombineerd met hormonaal onderzoek voor de diagnostiek van dreigende abortus geadviseerd (Hertz, 1984). De bepaling van het pregnancy-associated plasma proteïn A (PAPP-A) is mogelijk een aanvulling op de diagnostiek door middel van echoscopie. Indien bij een dreigende abortus echoscopisch embryonaal leven kan worden aangetoond, kan bepaling van het PAPP-A, in tegenstelling tot overige serumparameters, een voorspellende waarde ten aanzien van de afloop van de zwangerschap hebben. De voorspellende waarde met betrekking tot het optreden van een abortus van PAPP-A concentraties beneden de tiende percentiel van het referentiegebied bedraagt 54% (Westergaard, 1985).

Met behulp van echoscopisch onderzoek kan men bij stoornissen in het eerste trimester van de zwangerschap, met relatief weinig kosten, snel tot een accurate diagnose komen. De laatste jaren is de ervaring met echoscopisch onderzoek toegenomen en de apparatuur sterk verbeterd. Sinds de beschikbaarheid van deze onderzoeksmethode is het niet langer nodig patiënten met een dreigende doch onvermijdbare abortus bedrust of andere vormen van "therapie" te adviseren.

#### 1.4.4. Onderzoek van het abortusproduct

Bij het optreden van een spontane abortus is macroscopisch, microscopisch en soms ook bacteriologisch onderzoek van het materiaal zeer belangrijk.

Er kan vaak een uitspraak worden gedaan over het tijdstip, waarop de ontwikkeling van de zwangerschap werd verstoord en er kunnen aanwijzingen voor een eventueel onderliggende chromosomale anomalie worden gevonden. Het vinden van een trisomie in abortusmateriaal kan consequenties hebben voor de verdere begeleiding, aangezien de kans op een kind met het syndroom van Down hierbij vergroot is (Alberman et al., 1975; Hassold, 1980). Verder kunnen bepaalde congenitale afwijkingen worden vastgesteld, welke wegens hun herhalingsrisico van belang zijn in het kader van erfelijkheidsadvisering.

##### A. Macroscopisch onderzoek

Voor de beschrijving van morfologische aspecten van abortusproducten zijn verschillende indelingen gebruikt (Javert, 1957; Fujikura et al., 1966; Robinson, 1975b; Vlaanderen, 1983). Tabel 1.3 geeft de indeling volgens Fujikura et al. (1966) welke ook door de Wereld Gezondheids Organisatie wordt geadviseerd.

Tabel 1.3: Indeling abortusmateriaal bij macroscopisch onderzoek

- 
- I onvolledig materiaal
  - II geopende lege vruchtzak
    - A met navelstrengstomp
    - B zonder navelstrengstomp
  - III intacte lege vruchtzak
  - IV embryo of foetus aanwezig
    - A normaal embryo of foetus
    - B algeheel misvormd embryo
    - C embryo of foetus met gelocaliseerde afwijking
    - D door beschadiging of autolyse niet in te delen
- 

Globaal kan men stellen dat abortusmateriaal bij macroscopisch onderzoek in circa 25% niet te beoordelen is. In 30 tot 45% is sprake van een lege vruchtzak, in 25 tot 40% is een embryo of foetus aanwezig.



Het percentage niet te beoordelen materiaal vermindert wanneer zwangerschappen met behulp van echoscopisch onderzoek prospectief worden vervolgd (tabel 1.4, Robinson, 1975b).

Tabel 1.4: Indeling abortusmateriaal bij echoscopisch en klinisch macroscopisch onderzoek (Robinson, 1975b)

	n	%
"Blighted ovum" (lege vruchtzak)	69	39
"Missed abortion" (met foetus of embryo)	69	39
"Live abortion"	24	14
Mola	10	6
Niet in te delen	4	2
Totaal	176	100

\*"Live abortion": enkele dagen voor de abortus was echoscopisch nog leven aantoonbaar. In de groep "live abortion" aborteerden zes patiënten in de 10e week of eerder en 18 patiënten na de 14e week.

Bij nauwkeurig macroscopisch onderzoek van het abortusmateriaal kunnen afwijkingen worden opgespoord, welke duiden op een chromosomale stoornis. Cysteus veranderde villi en bepaalde fenotypische kenmerken bij geaborteerde embryo's zijn vrij goed gecorreleerd (60 tot 80%) met triploidie (Harris et al., 1981).

Een partiële of complete mola hydatidosa heeft uiteraard ook zijn specifieke morfologische kenmerken (Jacobs et al., 1982; overzicht: Franke, 1983).

Congenitale afwijkingen kunnen bij circa 20% van de geaborteerde embryo's of foetus worden vastgesteld (Poland en Lowry, 1974). Het betreft met name neurale buisdefecten en hartafwijkingen.

#### B. Microscopisch onderzoek

Microscopisch onderzoek is op de eerste plaats van belang om de diagnose zwangerschap te bevestigen.

Daarnaast kan microscopisch onderzoek degeneratieve veranderingen van de trofoblast aan het licht brengen. De vlokken kunnen vaatarm en gezwollen zijn. Men spreekt hierbij van hydropische of hydatidiforme de-

generatie (Lauritsen, 1976). Bij een complete mola hydatidosa wordt, naast extreem oedeem van de vlokken, een uitgebreide en sterke hyperplasie (proliferatie) van de trofoblast gezien. De hyperplasie bij een partiële mola is focaal en veel minder uitgesproken. Hierbij is altijd een vruchtholte, al of niet met een embryo, aanwezig (Jacobs et al., 1983; Franke, 1982).

Tenslotte kunnen bevindingen bij microscopie op bepaalde chromosomale afwijkingen duiden. Grote, onregelmatige, vaatarme villi met microcysten berustend op trofoblastinvaginaties zijn bijvoorbeeld kenmerkend voor triploïdie (Honoré et al., 1976).

### C. Chromosomaal onderzoek

In ongeveer acht procent van de klinisch gediagnostiseerde zwangerschappen heeft de conceptus chromosomale afwijkingen (Alberman et al., 1975). Er bestaat een omgekeerde relatie tussen de duur van de zwangerschap en de frequentie van chromosomale anomalieën, zoals blijkt uit tabel 1.5 (Lauritsen, 1976; Alberman en Creasy, 1977; Schlesselman, 1979).

Tabel 1.5: Frequentie van chromosomale anomalieën bij spontane abortus, intrauteriene vruchtdood en levend geborenen op verschillende tijdstippen volgend op de implantatie (Schlesselman, 1979)

Weken na implantatie	Aantal chromosomale afwijkingen/totaal	Percentage afwijkingen
0	schatting	95
1 - 6	724/1097	66
7 - 11	25/108 en 205/425	43
12 - 17	62/284	22
18 - 24	10/196	5
25 - geboorte	17/283	6
levend geborenen	247/43558	0,6

Indien een zwangerschap vóór de 17e week eindigt, is dus in gemiddeld 50 tot 60% van de gevallen sprake van chromosomale afwijkingen (tabel 1.5).

Chromosomale anomalieën bij spontane abortus bestaan uit:

1. Structurele afwijkingen, welke vrij zeldzaam zijn.

Het betreft hier met name ongebalanceerde translocaties, welke in twee tot vier procent van alle chromosomaal afwijkende abortusproducten voorkomen (Kajii en Ferrier, 1978).

2. Numerieke afwijkingen: monosomieën en trisomieën, welke meestal door non-disjunction in de eerste meiosedeling ontstaan, en polyploidieën, welke vooral op paternale oorzaken zoals dispermie of diploïde spermatozoën berusten.

Er zijn aanwijzingen dat ovulatieinductie met hCG alleen of in combinatie met hMG of clomifeencitraat ook een rol kan spelen bij het optreden van numerieke chromosomale afwijkingen, met name trisomieën en triploïdieën (Boué en Boué, 1973).

De frequentie van chromosomale afwijkingen bij abortusproducten is uit literatuurgegevens moeilijk exact te bepalen wegens verschillen in onderzoekstechniek en groepering van gegevens (Lauritsen, 1976; FitzSimmons et al., 1983).

Een schatting van de onderlinge frequenties van chromosomale afwijkingen bij abortusproducten staat in tabel 1.6 (Boué et al., 1975; Lauritsen, 1976; Kajii et al., 1980; Hassold et al., 1980).

Tabel 1.6: Verdeling van numerieke chromosomale afwijkingen bij abortusproducten

---

Autosomale trisomie	50%
Monosomie geslachtschromosoom	20%
Triploïdie	15%
Tetraploïdie	7%
Mozaïeken	2%
Translocaties	4%
Andere	2%

---

Van de autosomale trisomieën is circa eenderde trisomie 16. Een trisomie 11 wordt daarentegen zeer zelden in abortusmateriaal gevonden. Dit werd beschreven bij een spontane abortus van een vrouw, die zelf in utero aan diëthylstilbestrol (DES) was blootgesteld. Mogelijk kan DES de eerste meiosedeling van de oöcyt in het foetale ovarium hebben beïnvloed (Eskes en Scheres, 1984). In ongeveer drievierde van het aantal polyploidieën betreft het een triploïdie.

Door een ervaren patholoog-anatoom kan bij nauwgezet microscopisch onderzoek van de trofoblast met een betrouwbaarheid van 80% het karyotype van het materiaal worden aangegeven (Honoré et al., 1976). Soms kan het karyotype reeds bij macroscopisch onderzoek worden aangeduid. Bij de partiële mola bijvoorbeeld wordt in bijna alle gevallen bij chromosomaal onderzoek een triploïdie gevonden (Jacobs et al., 1982). Er bestaan bepaalde overeenkomsten in het onderzochte materiaal van twee opeenvolgende abortus. Dit geldt zowel voor het macroscopisch en het microscopisch onderzoek (Poland en Ho Yuen, 1978) als voor het chromosomaal onderzoek (Boué et al., 1973; Kajii en Ferrier, 1978; Hassold et al., 1980).

### 1.5. Oorzaken van spontane abortus

Een oorzaak voor het optreden van spontane abortus bij een in aanleg intacte zwangerschap wordt meestal niet gevonden (overzichten: Rock en Zacur, 1983; Huisjes, 1983; Stray-Pedersen en Stray-Pedersen, 1984). In 50 tot 60% van de gevallen van spontane abortus is sprake van genetische afwijkingen van het zwangerschapsproduct. Deze bestaan voornamelijk uit multiple en solitaire gendefecten en numerieke en structurele chromosoomafwijkingen bij de conceptus (overzichten: Huisjes, 1983; Rock en Zacur, 1983).

Ook chromosoomafwijkingen bij één of beide partners kunnen het ontstaan van een spontane abortus beïnvloeden (Hustinx, 1984). Het percentage chromosomale anomalieën bij de partners is niet afhankelijk van het aantal abortus in de anamnese (Turleau et al., 1979; Sachs et al., 1985). Een gebalanceerde translocatie komt in vier tot tien procent van de gevallen van recidiverende abortus bij een van beide partners voor (Michels et al., 1982; overzicht: Rock en Zacur, 1983; Sachs et al., 1985). Verder kan een recidiverende abortus ook vaker voorkomen bij patiënten met mozaïeken in de geslachtschromosomen (Singh et al., 1980; Holzgreve et al., 1984).

Ongeveer vier procent van de chromosomale afwijkingen bij de conceptus zijn van structurele aard, de overige betreffen numerieke afwijkingen, voornamelijk trisomieën en polyploïdieën (Boué et al., 1975).

De oorzaak van de numerieke chromosomale afwijkingen kan ten dele worden verklaard door non-disjunction gedurende de meiose, welke mogelijk met de gevorderde leeftijd van de moeder en/of de vader samen-

hangt (overzichten: Kirkels, 1966; Gerhard et al., 1981; Huisjes, 1983; Rock en Zacur, 1983).

Polyploidie kan enerzijds ontstaan door bevruchting van een ovum met twee spermatozoën of met een diploïde zaadcel, anderzijds door bevruchting van een diploïde eicel. Er zijn aanwijzingen dat overrijpe c.q. verouderde zaadcellen of eicellen tot een toenemend aantal chromosomale afwijkingen en abortus kunnen leiden (overzicht: Rock en Zacur, 1983). Naast genetische afwijkingen zijn vele andere factoren op grond van associaties in oorzakelijk verband gebracht met het optreden van een miskraam.

De mate waarin de verschillende factoren een rol spelen bij het optreden van een abortus is moeilijk aan te geven en wordt mede bepaald door selectiecriteria, onderzoeksmethoden en de belangstelling van de onderzoeker. Zo varieert bijvoorbeeld in de literatuur de corpus luteum insufficiëntie als oorzaak van habituele abortus van 3% (Stray-Pedersen en Stray-Pedersen, 1984) tot 35% (Jones, 1976).

Voor uitvoeriger documentatie en literatuurreferenties wordt verwezen naar overzichten op dit gebied: Lauritsen, 1976; Glass en Golbus, 1978; Exalto, 1979; Huisjes, 1980, 1983; Gerhard et al., 1981; Poland et al., 1981; Jansen, 1982; Rock en Zacur, 1983; Stirrat, 1983; Stray-Pedersen en Stray-Pedersen, 1984; Poland, 1984.

Samenvattend kunnen de volgende oorzakelijke factoren, die beschouwd worden als mogelijke oorzaak van een recidiverende spontane abortus, worden genoemd (deze samenvatting berust voornamelijk op internationale literatuurgegevens, waarin de abortusperiode niet tot de 16e week van de zwangerschap is beperkt):

In ongeveer tien procent van de gevallen van habituele abortus zouden **uterusafwijkingen** een oorzakelijke factor zijn. Tot de uterusafwijkingen, welke in wisselende mate geassocieerd zijn met het optreden van abortus behoren: congenitale anomalieën, synechieën, myomen, cervixinsufficiëntie, gefixeerde retroflexie en de uterusmisvorming ten gevolge van antenatale blootstelling aan diëthylstilbestrol (DES-uterus).

Er bestaan geen overtuigende bewijzen dat **semenafwijkingen** (polypermie, oude spermatozoën) bij het herhaald mislukken van de zwangerschap een rol spelen.

**Maternale infecties** zijn waarschijnlijk alleen van belang bij een primo-infectie tijdens de zwangerschap en niet bij herhaald optredende

miskramen. Het verband tussen het kweken van een bepaald microorganisme en het optreden van een vruchtdood is moeilijk aan te tonen. Een aantal gekweekte microorganismen bij gevallen van habituele abortus komen ook voor in de tractus genitalis zonder dat de zwangerschap gecompliceerd verloopt.

De invloed van **chemisch-fysische** factoren zoals straling, alcohol, nicotine, ernstige verbrandingen, is moeilijk te onderzoeken. Desondanks is het van belang dat toxische milieufactoren (in voeding etc.) in dit verband wetenschappelijke aandacht krijgen.

Een **immunologische oorzaak** van een habituele abortus is nog niet met zekerheid aangetoond. Er zou meer kans op een miskraam bestaan bij een grotere mate van HLA-compatibiliteit van beide partners, hetgeen overigens in een recente studie niet kon worden bevestigd (Oksenberg et al., 1984). In een aantal gevallen van herhaald optredende miskramen werd in het plasma van de zwangere een verminderde hoeveelheid zogenaamde blokkerende antistoffen gevonden. Deze zouden als taak hebben de vreemde, foetale antigenen af te schermen. Het is niet aangetoond dat incompatibiliteit van het ABO-bloedgroepensysteem of het voorkomen van antisperma-antilichamen enige invloed heeft op het ontstaan van abortus.

**Psychische factoren** zijn geassocieerd met het optreden van abortus. Het is niet duidelijk of een oorzakelijk verband bestaat. In veel studies wordt de psychologische begeleiding en ondersteuning ("tender-loving-care") tijdens de zwangerschap bij patienten met recidiverende abortus in de anamnese, benadrukt. Indien geen oorzaken voor de habituele abortus werden gevonden, bleken de verloskundige resultaten in de groep patienten die tender-loving-care ontvingen significant beter dan wanneer geen specifieke antenatale begeleiding werd gegeven (Stray-Pedersen en Stray-Pedersen, 1984).

De ernst van een **algemene ziekte** van de zwangere is gecorreleerd met de afloop van de zwangerschap. Alleen de lupus erythematoses disseminatus blijkt de kans op abortus duidelijk te vergroten (overzicht: Mor-Yosef et al., 1984). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat ook subklinische autoimmuunziekten een rol bij herhaald optredende abortus kunnen spelen (Cowchock et al., 1984). Ook bepaalde stollingsstoornissen zouden van invloed kunnen zijn. Nierziekten zonder hypertensie leiden waarschijnlijk niet tot een herhaald optreden van abortus.

Als **iatrogene oorzaken** bij abortus kunnen genoemd worden: IUD in situ

tijdens de graviditeit, cytostaticagebruik, DES-uterus, amniocentese en aspiratie van chorionvlokken ten behoeve van antenatale diagnostiek van aangeboren afwijkingen. Ook therapeutische maatregelen bij infertiliteit zoals ovulatieinductie, inseminatie met semen van de partner, tubaoperaties en medicamenteuze therapie bij endometriose, zijn geassocieerd met een hoger abortuspercentage. Tegen een oorzakelijk verband tussen ovulatieinductie met clomifeencitraat en het optreden van een spontane abortus pleiten de gegevens uit de studie van Adashi et al. (1979). Na ovulatieinductie werd weliswaar een hoger abortuspercentage (26,5%) gevonden, maar dit was vergelijkbaar met het abortuspercentage (21,6%) in een groep patienten die wegens infertiliteit een bilaterale wigresectie van de ovaria ondergingen. Een abortus provocatus lege artis in het eerste trimester geeft waarschijnlijk geen verhoogde kans op een miskraam in de volgende zwangerschappen.

De **endocriene oorzaken** van een spontane abortus zijn reeds lange tijd onderwerp van discussie. Het is moeilijk een causaal verband tussen endocriene stoornissen en het optreden van een miskraam aan te tonen. Schildklierziekten veroorzaken waarschijnlijk niet een toename van het aantal abortus, terwijl over de kans op het optreden van een miskraam bij insuline-afhankelijke diabetespatienten in de literatuur geen eenstemmigheid heerst (Crane en Wahl, 1981; Kitzmiller et al., 1981; Miodovnik et al., 1984). Er zijn evenwel aanwijzingen dat slecht ingestelde diabetespatienten (met hoge Hb A<sub>1</sub>-waarden in het eerste trimester) een grotere kans op abortus hebben dan de goed ingestelde patienten (Miodovnik et al., 1985).

Progesteron is een belangrijk hormoon voor de handhaving van de zwangerschap. Verwijdering van het corpus luteum vóór het einde van de zevende week leidt tot dalen van progesteronspiegels en het optreden van abortus (overzicht: Csapo en Pulkkinen, 1978). Het ligt dus voor de hand dat een aantal auteurs een insufficiënt functionerend corpus luteum als mogelijke oorzaak van een spontane abortus beschouwen (Jones, 1976; Horta et al., 1977; Yip en Sung, 1977). Anderen daarentegen vonden aanwijzingen dat een verminderde luteale activiteit bij een spontane abortus eerder een gevolg dan een oorzaak van het mislukken van de zwangerschap is (Quagliarello et al., 1981). Echter het aantal gecontroleerde studies om het effect van progestagenen, toegediend vóór het uitblijven van de menstruatie, bij patienten met een corpus luteum insufficiëntie te kunnen beoordelen, is onvoldoende (Glass en Golbus, 1978).

Uit het voorafgaande blijkt dat een causale therapie bij een habituele abortus slechts zelden mogelijk is.

Congenitale uterusanomalieën zullen in sommige gevallen aanleiding zijn voor het verrichten van een operatieve correctie (Stoot, 1978; overzicht: Rock en Zacur, 1983). Antenatale diagnostiek komt in aanmerking als onderzoek van eerdere abortusproducten aanwijzing geeft voor een kans op herhaling van aangeboren afwijkingen (Lauritsen, 1976; Glass en Golbus, 1978). Wanneer bij een van beide partners een gebalanceerde translocatie wordt vastgesteld, kan antenatale diagnostiek worden aangeboden om een ongebalanceerde translocatie bij de foetus op te sporen. Ook familieleden van een patient met een gebalanceerde translocatie komen in aanmerking voor dragerschaponderzoek (Sachs et al., 1985). Bij het vaststellen van een gebalanceerde translocatie bij de man zou men ook kunstmatige inseminatie met donorsemen kunnen adviseren.

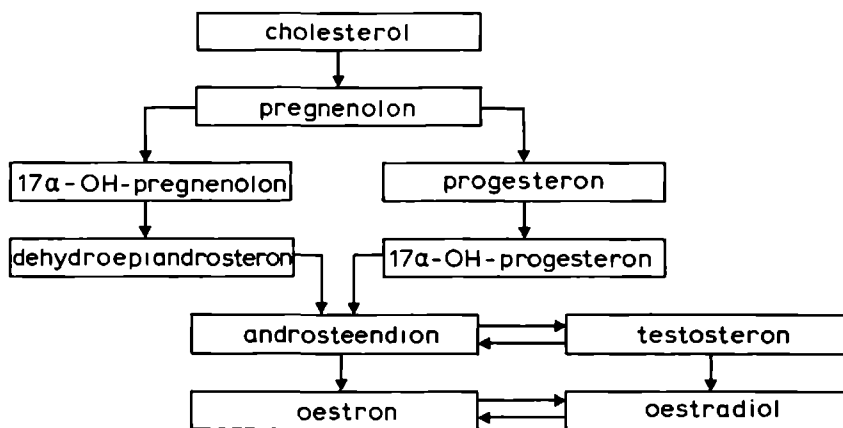
Bij een dreigende abortus met een (nog) intacte graviditeit is het voorschrijven van therapeutische maatregelen zoals bedrust, sedativa en hormonen omstreken (overzicht: Huisjes, 1980). Het is echter wel van belang patienten met vaginaal bloedverlies in het eerste trimester als een high risk groep voor het verdere verloop van de zwangerschap te beschouwen. Het is gebleken dat deze patienten meer kans hebben op een partus prematurus (Berkowitz et al., 1983; Batzofin et al., 1984; Hertz en Heisterberg, 1985) en op complicaties in het nageboortetijdperk (Hertz, 1984). De vergrote kans op perinatale sterfte en kinderen met een lager geboortegewicht en een lagere APGAR-score hangt waarschijnlijk samen met het toegenomen aantal partus prematurus in geval van vaginaal bloedverlies in het eerste trimester (Knörr et al., 1977). De kans op een dysmatuur kind is nauwelijks vergroot (Batzofin et al., 1984). Ook het risico van de geboorte van een kind met congenitale afwijkingen is niet toegenomen (Lauritsen, 1976; Knörr et al., 1977; Batzofin et al., 1984; Hertz en Heisterberg, 1985).



ENDOCRIENE ASPECTEN VAN DE JONGE ZWANGERSCHAP

Tijdens de zwangerschap treden er veranderingen op in de werking van verschillende endocriene organen. Dit wordt weerspiegeld door de wijzigingen in hormoonspiegels in het serum en andere lichaamsvloeistoffen. De fysiologische betekenis van deze hormonale veranderingen is nog voor een groot deel onopgehelderd.

In hormonaal opzicht speelt vooral de wisselwerking tussen corpus luteum en de trofoblast c.q. foeto-placentaire eenheid een rol. Het corpus luteum zorgt via oestradiol- en progesteronproductie voor de uitrijping van het endometrium als voorbereiding op de innesteling van het bevruchte ovum. De trofoblast produceert onder andere hCG, hetgeen van belang is voor het behoud van het corpus luteum (overzicht: Saxena en Rathnam, 1983). De progesteronproductie van het corpus luteum graviditatis is gedurende de eerste zeven weken essentieel voor het behoud van de zwangerschap (overzicht: Csapo en Pulkkinen, 1978). In de periode rond de achtste tot negende week neemt de placenta de progesteronproductie over van het corpus luteum: de luteo-placentaire shift (Csapo et al., 1972).



Figuur 2.1: Globaal schema van de steroïdsynthese.

Enkele aspecten van de werking van het corpus luteum en de foeto-placentaire eenheid zullen nader worden besproken. In figuur 2.1 is de steroïdsynthese schematisch weergegeven.

## 2.1. Het corpus luteum

Het corpus luteum wordt op het moment van de ovulatie gevormd uit de Graafse follikel. Het bevat geluteïniseerde granulosa- en thecacellen. De diameter bedraagt 1 à 1.5 cm. Wanneer er een zwangerschap optreedt, neemt de vascularisatie toe en kan ook het corpus luteum in grootte toenemen; bij het uitblijven van een graviditeit treedt regressie op.

De geluteïniseerde granulosa-cellen produceren voornamelijk progesteron en 17alfa-hydroxyprogesteron. De theca-luteïne-cellen produceren vooral oestrogenen en waarschijnlijk ook prostaglandines (overzicht: Jones en Wentz, 1976). De hormonen van het corpus luteum brengen het endometrium in de secretiefase, waardoor het geschikt wordt voor innesteling van de blastocyste.

Het meest karakteristieke electronen-microscopisch aspect van de luteïne-cel is de grote hoeveelheid glad endoplasmatisch reticulum, hetgeen een aanduiding is dat er grote hoeveelheden hormonen worden geproduceerd. De hormonen worden na intracellulair transport geconcentreerd en opgeslagen in het relatief grote Golgi-apparaat. De kern van de luteïne-cellen is klein en de afwezigheid van mitose-activiteit karakteriseert de cel als gedifferentieerd en het corpus luteum als een klier met een beperkte levensduur. De celmembraan bevat receptoren voor FSH en LH. De LH-receptoren worden ook door hCG gebruikt (overzicht: Jones en Wentz, 1976).

Een voorwaarde voor een goed functionerend corpus luteum is dat er voldoende granulosa-cellen zijn met voldoende capaciteit om steroïdhormonen te produceren. De gonadotrofinesecretie in de folliculaire fase is dus mede verantwoordelijk voor de functie van het corpus luteum in de secretiefase (overzicht: diZerega en Ross, 1981).

Het blijkt dat het corpus luteum in toenemende mate refractair wordt voor de stimulerende werking van hCG. Dit kan samenhangen met een vermindering van het aantal membraanreceptoren (overzicht: diZerega en Ross, 1981).

## 2.2. Corpus luteum insufficiëntie

### 2.2.1. Diagnose

Een insufficiëntie van het corpus luteum kan men omschrijven als een tekortschieten van hormoonproductie, in hoeveelheid en/of tijdsduur, welke noodzakelijk is voor de implantatie van het bevruchte ovum en de handhaving van de zwangerschap vóór het moment waarop de placenta de noodzakelijke hormoonproductie overneemt (overzichten: Jones en Wentz, 1976; diZerega en Ross, 1981).

De diagnose corpus luteum insufficiëntie is moeilijk te stellen wegens het gebrek aan goede uniforme criteria (Alberda, 1981). Enkele indirecte methoden kunnen een indruk geven van de functie van het corpus luteum.

De **basaal lichaamstemperatuur curve**, waarmee de duur van de postovulatoire hypertherme fase wordt gemeten, is slechts betrouwbaar als het opnemen van de temperatuur accuraat geschiedt. De thermogene respons op progesteron kan individueel verschillend zijn. Er is geen uitgesproken relatie tussen de duur en mate van hyperthermie en de hoogte van de progesteronspiegel (Andrews, 1979; Alberda, 1981).

Het éénmaal bepalen van **progesteron** in de luteale fase is onvoldoende om de functie van het corpus luteum te beoordelen (Jones, 1976; Andrews, 1979). Meerdere bepalingen van progesteron per cyclus genieten voor de diagnostiek de voorkeur, maar dit is omslachtiger en duurder. De interpretatie van progesteronspiegels wordt verder bemoeilijkt door het ontbreken van goede referentiewaarden, door grote interindividuele verschillen en door verschillen in spiegels tijdens opeenvolgende cycli (Alberda, 1981).

Een **endometriumbiopsie** toont de situatie waarin het "eindorgaan" verkeert. De afnametechniek en interpretatie van het microscopisch beeld zijn bij deze vorm van diagnostiek belangrijk (diZerega en Ross, 1981; Alberda, 1981). De referenties voor de beoordeling van de endometriumbiopsie zijn verkregen uit een (geselecteerde) groep vrouwen met fertiliteitsstoornissen (Noyes et al., 1950). De bruikbaarheid hiervan kan worden betwijfeld. Bovendien is uit een studie waarbij biopsieën in de conceptiecyclus zijn genomen, gebleken dat een versnelde ontwikkeling van het endometrium waarschijnlijk een minder gunstige situatie voor innesteling is dan een achtergebleven secretie van het endome-

trium (Kusada et al., 1983). Wegens een verhoogde kans op ontstekingsverschijnselen in het kleine bekken, geniet overigens een endometriumbiopsie de voorkeur boven een diagnostische curettage bij patienten met een primaire infertiliteit (Taylor en Graham, 1982).

### 2.2.2. Aetiologie

De oorzaken van corpus luteum insufficiëntie zijn vaak veelvoudig en in dat opzicht te vergelijken met habituele abortus (Jones, 1976). Het is moeilijk een causaal verband tussen corpus luteum insufficiëntie en de in dit verband genoemde factoren aannemelijk te maken.

Een stoornis in de secretie van gonadotrofinen, leidend tot een tekort aan FSH, LH of een te lage FSH/LH ratio zou reeds in de folliculaire fase een rol kunnen spelen bij het ontstaan van corpus luteum insufficiëntie (Jones, 1976; Radwanska et al., 1976; Andrews, 1979; diZerega en Hodgen, 1981).

Bij een aantal patienten met een verkorte luteale fase bleek het gemiddelde prolactinegehalte verhoogd te zijn ten opzichte van een referentiegroep (Mühlenstedt et al., 1979; Fredricsson et al., 1981). Een hyperprolactinaemie is dan ook regelmatig in verband gebracht met corpus luteum insufficiëntie (Andrews, 1979).

Als iatrogene oorzaken worden ovulatieinductie (van Hall en Mastboom, 1969; Garcia et al., 1977; Cook et al., 1984) en het gebruik van sommige synthetische progestagenen in hoge doses genoemd (Johansson, 1971).

Een stoornis in het ovarium zelf (Jones, 1976) is waarschijnlijk zeer zeldzaam (Andrews, 1979) en bovendien dubieus (Alberda, 1981) als oorzakelijke factor bij een corpus luteum insufficiëntie.

De rol van prostaglandinen bij patienten met luteale insufficiëntie is niet duidelijk (Jones, 1976; Andrews, 1979; Alberda, 1981).

Een progesteron-receptor defect in het endometrium kan strikt genomen niet als corpus luteum insufficiëntie worden beschouwd (Alberda, 1981).

### 2.2.3. Therapie

De behandeling van luteale insufficiëntie is meestal symptomatisch en bestaat uit suppletie van progesteron. De therapie dient enkele dagen na de ovulatie te worden gestart (Jones, 1976).

Progesteron in suppositoria dan wel 17alfa-hydroxyprogesteron-caproaat intramusculair toegediend is te verkiezen boven synthetische progestagenen, aangezien enkele hiervan, in hoge doses toegediend, een verlaging van endogene progesteronspiegels kunnen geven (Johansson, 1971). Progesteronsuppletie kan weliswaar het endometrium in gunstige zin beïnvloeden en de plasmaprogesteronspiegels doen stijgen (overzicht: diZerega en Ross, 1981), maar het nut ervan, gemeten aan zwangerschapscijfers, is nog niet in een goed onderzoek aangetoond.

De toepassing van clomifeencitraat zou met name een stoornis in de FSH- en/of LH-secretie in gunstige zin kunnen beïnvloeden. In een aantal gevallen kan clomifeentoediening leiden tot een stijgen van de mid-luteale plasma progesteronspiegels (Radwanska et al., 1976). Overigens zijn er slechts weinig resultaten van clomifeen beschreven, welke bemoedigend zijn (Garcia et al., 1977; Cook et al., 1984).

Het oraal toedienen van progestagenen na ovulatieinductie met clomifeencitraat en hCG bij patienten met een corpus luteum insufficiëntie bleek weinig therapeutische waarde te hebben (Balasch et al., 1983). Ook toediening van hCG aan patienten bij wie de diagnose corpus luteum insufficiëntie werd gesteld leidde niet tot een betere uitkomst van de zwangerschap (overzicht: diZerega en Ross, 1981).

Het effect van bromocriptine bij corpus luteum insufficiëntie werd, voor zover ons bekend, niet door middel van een gedegen onderzoek geëvalueerd. Onderzoek naar het effect van bromocriptine op de progesteronspiegels leidde tot tegenstrijdige resultaten (Saunders et al., 1979; Fredricsson et al., 1981; overzicht: diZerega en Ross, 1981). Na het staken van bromocriptine vroeg in de zwangerschap kan opnieuw een hyperprolactinaemie optreden met prolactinespiegels hoger dan in een normale zwangerschap (Pepperell et al., 1977). Hyperprolactinaemie na het stoppen van bromocriptine kan, met name in de 12e week van de zwangerschap, leiden tot een significante daling van progesteronspiegels (Thomas et al., 1977). Indien geen hyperprolactinaemie bestaat, is het beter bromocriptine niet als fertiliteitsbevorderend middel voor te schrijven (Fredricsson et al., 1981).

Tenslotte wordt ook het humaan FSH als therapeutikum bij corpus luteum insufficiëntie beschreven (Huang et al., 1984).

Er zijn evenwel aanwijzingen dat de kans op zwangerschap bij patienten met corpus luteum insufficiëntie alleen afhankelijk is van een normale endometriummaturing, ongeacht de vorm van medicamenteuze therapie (Daly et al., 1983).

#### 2.2.4. Klinische relevantie

Het is moeilijk het klinisch belang aan te geven van een niet goed te definiëren syndroom als de corpus luteum insufficiëntie.

Infertiliteit en het herhaald optreden van een spontane abortus zijn in verband gebracht met stoornissen in de werking van het corpus luteum. De cijfers over incidenties zijn moeilijk te interpreteren, omdat de onderzoeken waarop deze zijn gebaseerd uit sterk geselecteerde patientengroepen bestaan (Jones, 1976; Tho et al., 1979). Bovendien worden verschillende methoden en criteria ten aanzien van de diagnostiek gehanteerd. Het percentage corpus luteum insufficiëntie daalt, indien niet éénmaal maar tweemaal een endometriumbiopsie ter opsporing van een gestoorde secretie wordt genomen. Ook gemeten aan de progesteronspiegel blijkt een insufficiënte luteale fase niet in elke cyclus op te treden (Alberda, 1981).

Uit een onderzoek bij tien patienten met drie of meer opeenvolgende spontane abortus trad bij vier patienten in de onderzochte periode geen nieuwe zwangerschap op; in drie van deze vier gevallen lag de progesteronspiegel in de mid-luteale fase beneden het referentiegebied ( $x-2SEM$ ) (Yip en Sung, 1977).

De progesteronspiegels gedurende nagenoeg de gehele luteale fase van een groep patienten met tenminste drie spontane abortus in de anamnese, bleken significant verlaagd te zijn ten opzichte van een controlegroep (Horta et al., 1977). De onderzochte groep patienten was evenwel geselecteerd op endometriumbiopsiën, welke een progesterondeficiëntie toonden. De resultaten zijn dus slechts van toepassing op een kleine groep van de patienten met een habituele abortus.

Een groep vrouwen zonder aanwijsbare oorzaak van infertiliteit hadden gemiddeld een significant ( $p < 0.001$ ) lagere plasma-progesteronspiegel tijdens de luteale fase dan vrouwen met een aanwijsbare oorzaak van infertiliteit (Radwanska et al., 1976).

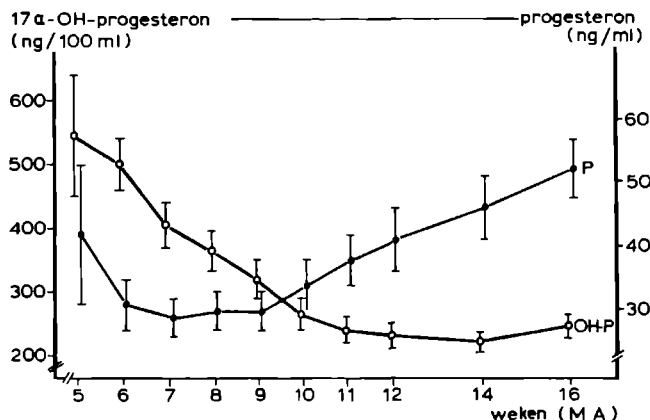
Uit de genoemde onderzoeken blijkt het mogelijk belang van corpus luteum insufficiëntie bij stoornissen in de voortplanting. Een causaal verband evenwel tussen enerzijds corpus luteum insufficiëntie en anderzijds recidiverende abortus en infertiliteit is moeilijk of niet aantoonbaar (Alberda, 1981). Een tijdens de menstruele cyclus vastgestelde corpus luteum insufficiëntie behoeft niet altijd te betekenen dat ook het corpus luteum graviditatis insufficiënt is.

Het ontbreken van studies met controlegroepen laat twijfels bestaan omtrent het exacte klinische belang van corpus luteum insufficiëntie voor de fertiliteit.

### 2.3. De luteo-placentaire shift

Sommige diersoorten (o.a. konijnen en geiten) zijn voor de handhaving van de zwangerschap gedurende de gehele draagtijd van het corpus luteum afhankelijk. Bij cavia's en schapen leidt verwijdering van het corpus luteum niet tot een verstoring van de zwangerschap (overzicht: Menzl en Segre, 1970). Bij de mens is er tijdens de vroege zwangerschap een periode waarin de noodzakelijke hormoonproductie van het corpus luteum door de placenta wordt overgenomen. In tegenstelling tot het corpus luteum heeft de placenta slechts een beperkte capaciteit tot 17-hydroxylering. Het enzym 17alfa-hydroxylase is nodig voor de omzetting van progesteron in 17alfa-hydroxyprogesteron. De synthese en uitscheiding van 17-OHP is dus gerelateerd aan de functie van het corpus luteum.

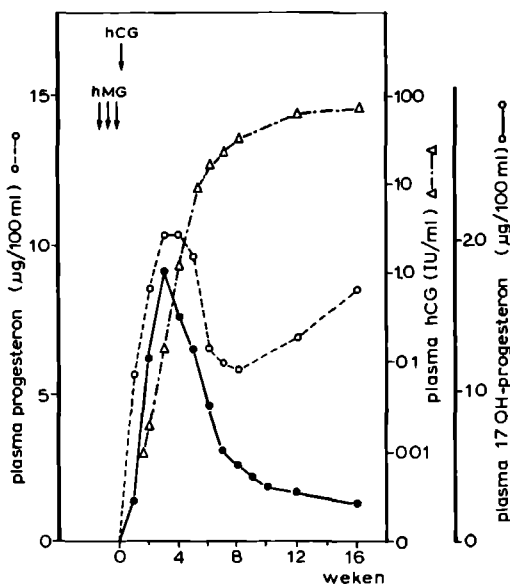
Uit een aantal onderzoeken is gebleken dat de 17-OHP-spiegels tot de 16e week van de zwangerschap geleidelijk dalen (Yoshimi et al., 1969; Mishell et al., 1973; Exalto, 1979). De functionele levensduur van het humaan corpus luteum werd verder onderzocht bij patienten, bij wie een abortus werd geïnduceerd (Holmdahl et al., 1971; Ando, 1982). Op ver-



Figuur 2.2: De luteo-placentaire shift. Uitgezet zijn de gemiddelden en de SEM van de serumwaarden van 17-OHP en progesteron tegen de menstrual age in weken (uit: Exalto, 1979).

schillende momenten van de zwangerschap werden de verdwijningscurves van progesteron, 17-OHP en hCG bestudeerd. Dit leidde tot de conclusie dat vóór de 9e tot 11e week het corpus luteum graviditatis de voornaamste productieplaats van progesteron is. Echter, het corpus luteum blijft gedurende de gehele zwangerschap tot hormoonproductie in staat (LeMaire et al., 1970).

De luteo-placentaire shift kan worden beschouwd als het moment waarop de serumconcentratie van het progesteron weer stijgt na aanvankelijke daling (figuur 2.2). Tijdens de daling vormt de progesteronconcentratie de resultante van de afnemende progesteronproductie in het corpus luteum en de beginnende progesteronproductie van de trofoblast. Na de luteo-placentaire shift is de stijgende progesteronconcentratie de resultante van de toenemende placentaire productie en de verder afnemende productie door het corpus luteum, waarvan de activiteit eveneens wordt weerspiegeld door dalende 17-OHP-spiegels. Een daling van progesteronspiegels rond de tiende week werd in de studie van Yoshimi et al. (1969) het meest duidelijk vastgesteld. Het betrof een groep patienten, bij wie ovulatieinductie door middel van Humegon<sup>R</sup> en Pregnyl<sup>R</sup> werd toegepast (zie figuur 2.3).



Figuur 2.3: Gemiddelde plasmaspiegels van progesteron, 17-OHP en hCG volgend op ovulatieinductie met hMG-hCG (uit: Yoshimi et al., 1969)



In latere studies werd eveneens een daling gevonden in de progesteronuitscheiding (Mishell et al., 1973; Florensa et al., 1977; Csapo en Pulkkinen, 1978; Schweditsch et al., 1979; Exalto, 1979). De laagste progesteronwaarden werden gevonden in de zevende, achtste of negende week. In een enkel geval werd vermeld dat deze daling niet statistisch significant was (Florensa et al., 1977). Andere auteurs konden evenwel geen daling van progesteronspiegels in de eerste weken van de graviditeit aantonen (Tulchinsky en Nobel, 1973; Radwanska et al., 1978; Harrison et al., 1978a; Manganiello et al., 1981; Aspillaga et al., 1983a). Deze discrepantie kan worden verklaard door verschillen in bepalingsmethoden, frequentie van bloedafname en de aard en omvang van de steekproef.

Een serie experimenten bij de mens heeft aangetoond dat het corpus luteum vóór 7 weken  $\pm$  2 dagen (MA) onmisbaar is voor de handhaving van de zwangerschap (overzicht: Csapo en Pulkkinen, 1978). Verwijdering van het corpus luteum voor dag 19  $\pm$  1 na het uitblijven van de menstruatie (bij een cyclus van maximaal 28 dagen), leidde tot daling van progesteron- en oestradiolspiegels en tot een spontane abortus. Indien na 32  $\pm$  2 dagen na het uitblijven van de menstruatie luteëctomie werd verricht, volgde géén abortus.

Deze bevindingen geven steun aan de opvatting dat de periode rond de luteo-placentaire shift in hormonaal opzicht van belang is voor de ontwikkeling van de jonge zwangerschap.

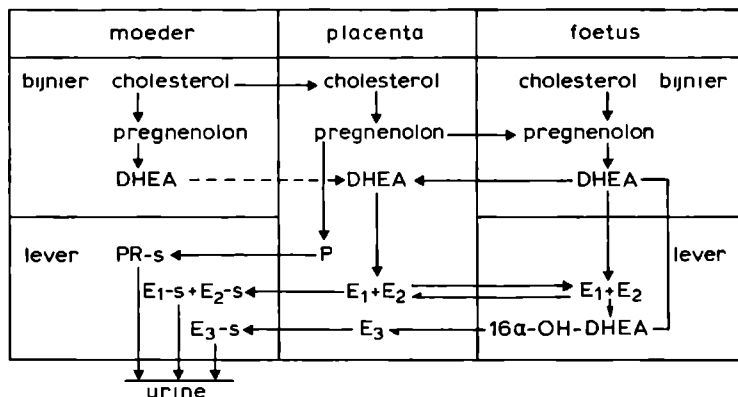
#### 2.4. De foeto-placentaire eenheid

Ongeveer vijf dagen na de bevruchting is er in de morula een holte ontstaan en spreekt men van blastocyste. De buitenste laag van de blastocyste, bestaande uit platte cellen, speelt een rol bij de voeding van het embryo en wordt trofoblast genoemd. Na het verdwijnen van de zona pellucida kunnen de prolifererende cellen in contact komen met het endometrium (Hamilton et al., 1966). Bij de penetratie van de blastocyste degenereren de endometriumcellen en worden gefagocyteerd door de trofoblastcellen. Na de innesteling bestaat de trofoblast uit een laag syncytiotrofoblast aan de buitenkant en een laag cytotrofoblast aan de binnenkant. In de syncytiotrofoblastlaag zijn geen celgrenzen aantoonbaar; door toenemende holtevorming blijven alleen nog syncytiale trabekels over. In de derde week na de ovulatie doordringt

de prolifererende cytotrofoblast de trabekels (primaire villi), vervolgens ontstaan secundaire en tertiaire villi. De vlokken aan de basale zijde, het chorion frondosum, vormen de latere placenta. De cytotrofoblastlaag, ook wel cellen van Langhans genoemd, wordt vanaf de tweede maand na de conceptie dunner en vormt niet meer overal een continue laag. De syncytiotrofoblastlaag blijft aanwezig en is de voornaamste productieplaats van placentaire hormonen en eiwitten (overzichten: Arts, 1983; Chard, 1983).

De syncytiotrofoblastcellen grenzen meteen, zonder basaalmembraan of endotheel, aan de (maternale) intervillieuze ruimten. Als gevolg hiervan, en door de barrière aan de foetale zijde (basaal membraan, foetale endotheel), worden de placentaire proteïnen bijna uitsluitend naar de moeder getransporteerd. De steroïdhormonen daarentegen, bewegen zich vrijer naar de verschillende compartimenten en zijn vaak bij de foetus in hogere concentraties aanwezig dan bij de moeder.

Voor de hormoonproductie zijn de foetus en placenta onderling van elkaar afhankelijk. Dit wordt aangegeven door de term: foeto-placentaire eenheid (Diczfalusy, 1969). Het samenspel van foetus en placenta kan goed worden geïllustreerd door het syntheseproces van oestradiol (figuur 2.4).



Figuur 2.4: Schema van de foeto-placentaire eenheid

De oestrogene hormonen kunnen niet door de placenta uit acetyl-CoA en cholesterol worden gevormd. De placenta is hiervoor afhankelijk van de toevoer van dehydroepiandrosteron-sulfaat (DHEAS), dat voornamelijk afkomstig is van de foetale bijenier. Uit het DHEAS wordt in de placenta oestron en oestradiol gesynthetiseerd. De 16-hydroxylering van

oestrogenen tot oestriol vindt vervolgens plaats in de foetale lever, omdat in de placenta het enzym 16alfa-hydroxylase ontbreekt (overzicht: Wallenburg en Drogendijk, 1983).

Tabel 2.1: Enkele producten van de foeto-placentaire eenheid

---

Steroïden

oestrogenen

progestagenen

Proteïnen

humaan placentair lactogeen (hPL)

(humaan somatomammotropine (hCS))

humaan choriogonadotrofine- (hCG)

zwangerschapsspecifiek B<sub>1</sub> glycoproteïne (SP<sub>1</sub>)

pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)

pregnancy-associated plasma protein B (PAPP-B)

placentair proteïne 5 (PP 5)

Enzymen

hitte-stabiele alkalische fosfatase (HSAF)

cystine aminopeptidase (CAP, oxytocinase)

diamine oxidase (DO, histaminase)

---

In tabel 2.1 worden een aantal specifieke producten van de foeto-placentaire eenheid genoemd. De specificiteit van deze producten is overigens betrekkelijk. De steroïden worden, zij het in geringere hoeveelheden, ook geproduceerd buiten de zwangerschap. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een aantal placentaire hormonen ook in weefsels bij volwassenen kunnen voorkomen (overzicht: Chard, 1983). Het PAPP-A ten slotte, is waarschijnlijk geen foeto-placentair, maar een matернаal eiwit, waarvan de productie waarschijnlijk door progesteron wordt gereguleerd (Bersinger en Klopper, 1984; Sjöberg et al., 1984).

## 2.5. Hormonen

### 2.5.1. Humaan choriogonadotrofine

Het humaan choriogonadotrofine (hCG) is een glycoproteïne met een non-covalent gebonden hormoon-nonspecifieke alfa- en een hormoonspecifieke

bêta-subunit. De alfa-subunit van hCG is nagenoeg dezelfde als die van LH, FSH en TSH. Bij de immunochemische bepaling van hCG wordt gebruik gemaakt van specifieke antistoffen tegen de bêta-subunit of tegen het intact hCG. Het intact hCG heeft een molecuulgewicht van 36.700 dalton (overzicht: Saxena, 1983). De plasma halfwaardetijd van hCG bedraagt ongeveer 6 uur voor de snelle component en ongeveer 36 uur voor de langzame component (Wehmann en Nisula, 1981). De alfa-subunit wordt in de cytotrofoblast geproduceerd en de bêta-subunit in de syncytiotrofoblast, waar ook de koppeling van beide units plaatsvindt (overzicht: Hussa, 1982). De alfa-subunit wordt in overmaat gesynthetiseerd en de spiegel stijgt tijdens graviditeit in tegenstelling tot de bêta-subunit (Reuter et al., 1980).

Er zijn aanwijzingen dat de blastocyste reeds voor de implantatie hCG produceert (Khan-Dawood en Dawood, 1984). Bij de mens is het hCG reeds één week na de conceptie, ongeveer op het moment van de implantatie in het serum meetbaar (Lenton et al., 1982a). De hCG-concentratie bereikt een plateau in het eerste trimester, daalt daarna iets en blijft vervolgens verhoogd tot enkele weken na de partus, waarbij er in het derde trimester weer een geringe stijging waarneembaar is (overzicht: Saxena, 1983). Bij in-vitro studies (Wilson et al., 1980) bleek dat in de hCG-secretie van placentaweefsel, geïncubeerd in aanwezigheid van of na toevoeging van progesteron en 20alfa-dihydroprogesteron, een significante daling optrad. De hPL-secretie werd niet beïnvloed. De suppressie bleek dosisafhankelijk en verloopt mogelijk via invloed op de proteïnesynthese, waarschijnlijk door blokkering van glucocorticoid-receptoren (Wilson et al., 1984). Het feit dat de hCG-spiegel na een plateau in het eerste trimester niet verder stijgt, hangt dus mogelijk samen met de toenemende progesteronconcentraties.

Gedurende de eerste acht tot tien weken van de zwangerschap bestaat er een correlatie tussen het verloop van de hCG-, hPL- en SP1- spiegels in het serum. Dit suggereert dat de synthese van deze hormonen via dezelfde mechanismen verloopt en bepaald wordt door het volume van het trofoblastweefsel (overzicht: Saxena, 1983).

De fysiologische rol van hCG is slechts ten dele bekend. Een belangrijke functie van hCG is het op peil houden en stimuleren van de progesteron-, 17-OHP- en oestradiolproductie in het corpus luteum. Deze hormonen zijn van essentieel belang voor de innesteling van het bevruchte ovum (Gerhard en Runnebaum, 1984). Verder zou het hCG het

embryo beschermen tegen immuunrejectie (overzicht: Saxena, 1983). Er zijn aanwijzingen dat hCG de synthese reguleert van foetaal DHEAS, hetgeen een belangrijke precursor is voor de placentaire productie van oestrogenen. Mogelijk wordt de hCG-concentratie op haar beurt weer geremd door de foetale bijnier (Haning et al., 1982). Tenslotte zou het hCG een rol kunnen spelen bij het onderdrukken van de ovulatie tijdens de zwangerschap.

De meeste zwangerschapstesten zijn gebaseerd op het aantonen van hCG in de urine of het serum. Bij het optreden van een dreigende miskraam kan er aan het verloop van de hCG-spiegels een voorspellende waarde ten aanzien van de afloop van de zwangerschap worden ontleend (Jouppilla et al., 1979; Exalto, 1979; Dhont et al., 1982; Batzer et al., 1983; Gerhard en Runnebaum, 1984).

Er blijkt in de eerste acht weken ook een correlatie te bestaan tussen hCG-spiegels, de zwangerschapsduur en de echoscopisch gemeten vruchtzakdiameter, onafhankelijk van het optreden van vaginaal bloedverlies (Jouppilla et al., 1984; Lagrew et al., 1984).

Verder vindt de hCG-bepaling klinische toepassing bij de diagnostiek en controle van patiënten met trofoblasttumoren (Dawood et al., 1977). Wegens de structurele gelijkenis met LH is hCG als ovulatieinductiemiddel geschikt gebleken.

#### 2.5.2. Humaan placentair lactoogeen

Het humaan placentair lactoogeen (hPL) is een eiwit met een molecuulgewicht tussen 21.000 en 23.000 dalton. De plasma halfwaardetijd bedraagt circa 20 minuten. Het hormoon wordt in de syncytiotrofoblast gesynthetiseerd en er bestaat een correlatie tussen de hPL-spiegel en het volume van de placenta (overzicht: Josimovich, 1983).

Enkele dagen na de implantatie is het hPL reeds in het serum meetbaar. Hierna stijgen de spiegels gedurende de gehele zwangerschap (Whittaker et al., 1983).

Aan het hPL wordt een somatotroop, een zwak lactoogeen en een glucose-sparend effect toegeschreven (overzicht: Josimovich, 1983).

Het hormoon blijkt evenwel niet essentieel te zijn voor het verloop van de graviditeit (Nielsen et al., 1979; Borody en Carlton, 1981).

Aan de hand van de hPL-concentratie kan de termijn van de zwangerschap worden bepaald (Whittaker et al., 1983). Ook kan de hPL-bepaling kli-

nisch worden gebruikt als prognosticum bij een dreigende abortus (Niven et al., 1972; Miyakawa et al., 1977; Exalto, 1979). Verder is gebleken dat lage hPL-spiegels bij intrauteriene groeivertraging kunnen worden gevonden (Lilford et al., 1983).

Het hPL kan ook bij mannen met gemetastaseerd testiculair choriocarcinoom worden gemeten (Frantz et al., 1965).

### 2.5.3. Zwangerschapsspecifiek B<sub>1</sub>-glycoproteïne

Het zwangerschapsspecifiek B<sub>1</sub>-glycoproteïne (SP<sub>1</sub>) is een glycoproteïne met een molecuulgewicht van 90.000 dalton en een biologische halfwaardetijd van ongeveer 30 uur (Menabawey et al., 1979). Het SP<sub>1</sub> wordt in de syncytiotrofoblast gesynthetiseerd (Horne et al., 1976). Vanaf de zevende dag na de ovulatie kan het SP<sub>1</sub> in het maternale bloed worden aangetoond (Grudzinskas et al., 1977). Tot de 12e week van de zwangerschap is er een sterke toename van de SP<sub>1</sub>-concentratie in het plasma. Na deze periode is er een trage stijging met een plateau in het derde trimester (Tamsen et al., 1984). In het eerste trimester bestaat er een correlatie tussen het verloop van de SP<sub>1</sub>- en hPL-concentratie (Hertz en Schultz-Larsen, 1983) en gedurende de eerste zes à zeven weken van de zwangerschap tevens tussen de SP<sub>1</sub>- en de hCG-concentratie (Lenton et al., 1981). De biologische functie van SP<sub>1</sub> is niet bekend. Het bepalen van SP<sub>1</sub> is als zwangerschapstest klinisch bruikbaar gebleken (Grudzinskas et al., 1977; Ahmed en Klopper, 1983). Een aantal auteurs hebben aangetoond dat het bepalen van SP<sub>1</sub>-spiegels bij een dreigende abortus voorspellende waarde ten aanzien van de afloop van de zwangerschap kan hebben (Jandial et al., 1978; Schultz-Larsen en Hertz, 1978; Tatra et al., 1983; Tamsen, 1984).

Het SP<sub>1</sub> heeft mogelijk ook klinische waarde bij de opsporing van zwangerschappen met een verhoogd risico op intrauteriene groeivertraging en perinatale sterfte (Grudzinskas et al., 1983).

Overigens blijkt het SP<sub>1</sub> niet specifiek te zijn voor de zwangerschap, want ook bij een aantal tumoren, met name trofoblasttumoren, kan het SP<sub>1</sub> in het serum worden aangetoond (Tatarinov en Sokolov, 1977).

### 2.5.4. Progesteron en 17alfa-hydroxyprogesteron

Progesteron is de triviale naam voor het pregn-4-een-3,20-dion. Het is een steroïdhormoon met een initiële plasma halfwaardetijd van één

minuut en een tweede tragere halfwaardetijd van 11 minuten (overzicht: Chez, 1978).

De synthese van progesteron vindt plaats in de bijnier, de ovariële follikel, het corpus luteum en in de syncytiotrofoblast. Voor de placentaire progesteronsynthese bestaat waarschijnlijk een autoregulatesysteem (Runnebaum en Rabe, 1983).

Er zijn grote biologische variaties in de progesteronspiegels (Manganiello et al., 1981). Na de achtste à negende week van de zwangerschap treedt er ten gevolge van de placentaire productie een stijging in van de plasmaprogesteronspiegels van ongeveer 24 µg/L naar 80 µg/L in de 28e week en vervolgens naar circa 180 µg/l in het einde van de zwangerschap (Harrison et al., 1978a).

Het 17alfa-hydroxyprogesteron (17-OHP) verschijnt vlak voor de ovulatie en tijdens de luteale fase in de circulatie. Dit hormoon wordt in de geluteïniseerde granulosa-cellen van het corpus luteum gesynthetiseerd (overzicht: Little en Billiar, 1983). De 17-OHP-spiegels in het perifere bloed zijn vrijwel constant gedurende de eerste zes tot zeven weken van de zwangerschap. Daarna treedt een daling in tot een minimum rond de 12e week van de zwangerschap. De foetale bijniere vormen waarschijnlijk de voornaamste bron voor het wederom stijgen van 17-OHP-waarden vanaf de 32e à 34e week van de zwangerschap (Tulchinski en Simmer, 1972).

De belangrijkste werking van het progesteron, al of niet in combinatie met oestrogenen, bestaat uit het endometrium in de secretiefase brengen, het stimuleren van de decidualisatie en het veranderen van de contractiliteit van het myometrium. Het progesteron remt de secretie van gonadotrofinen, heeft invloed op het cervixslijm, de groei van de uterus en heeft een thermogeen effect (overzicht: Little en Billiar, 1983). Verder beïnvloedt progesteron, naast de oestrogene hormonen, het ovumtransport in de tuba (overzicht: Thomas, 1978). Tenslotte zou progesteron een immuunsuppressieve werking hebben (Siiteri et al., 1977), mogelijk via verhoging van de concentratie van vrij-cortisol in het serum (de Moor et al., 1963).

De invloed van progesteron op de contractiliteit van het myometrium werd in experimenteel onderzoek bij de mens bevestigd. Er werd een verband gevonden tussen de hoogte van de endogene progesteronspiegel en de respons van de uterus op toediening van prostaglandines en oxytocine (overzicht: Csapo en Pulkkinen, 1978). Het is niet exact bekend

op welke wijze progesteron de myometriumcontractiliteit beïnvloedt. Mogelijk verhoogt progesteron de membraanpotentiaal (Kumar et al., 1964) en wordt het aantal of de affiniteit van membraanreceptoren, welke nodig zijn voor de contractiliteit, verminderd. Ook werd aangetoond dat progesteron de formatie van "gap-junctions" in het myometrium kan verminderen (Garfield et al., 1980). Daarnaast heeft progesteron waarschijnlijk invloed op het calciummetabolisme en op de prostaglandineproductie, welke door het stabiliseren van de lysosomen wordt verminderd (overzicht: Little en Billiar, 1983).

Het blijkt dat voor het behoud van de zwangerschap een minimale progesteronspiegel van 10-12 µg/L nodig is (Gerhard en Runnebaum, 1978). De voorspellende waarde van progesteronbepalingen ten aanzien van de afloop van de zwangerschap in gevallen van dreigende abortus is vergelijkbaar met andere hormonale parameters zoals SP<sub>1</sub>, hCG en oestradiol (Salem et al., 1984).

Synthetische progesteronpreparaten vinden een uitgebreide toepassing in de gynaecologie. Progestagenen worden onder meer gebruikt bij de behandeling van cyclusstoornissen, endometriose, dysmenorrhoe, endometriumcarcinoom en als contraceptivum. De toepassing van progestativa in de zwangerschap zal in het volgende hoofdstuk worden besproken.

#### 2.5.5. Oestrogenen en dehydroepiandrosteron

De synthese van oestrogenen (oestron, oestradiol en oestriol) en dehydroepiandrosteron (DHEA) door de foetoplacentaire eenheid is sterk aan elkaar gekoppeld (zie hoofdstuk 2.4).

Vanaf de vijfde week stijgen de oestron- en oestradiolspiegels progressief tot het einde van de zwangerschap. De productie van deze hormonen vindt voornamelijk in de trofoblast plaats. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat een vroeg in de zwangerschap uitgevoerde ovariëctomie geen invloed op de hierna gemeten oestrogeenspiegels had (Heap et al., 1981). Bovendien blijkt het oestradiol in het verloop van een spontane abortus reeds in een vroeg stadium te dalen (Exalto, 1979; Hertz et al., 1980). De oestriolspiegels stijgen pas vanaf de negende week (Tulchinsky en Hobel, 1973), waarschijnlijk omdat 90% van de belangrijkste precursor, het DHEA-sulfaat, van de foetus afkomstig is, terwijl 60% van het DHEA-sulfaat nodig voor de



oestron- en oestradiolsynthese in de placenta van de zwangere zelf afkomstig is. De DHEA-sulfaatspiegels dalen tijdens de zwangerschap (overzicht: Lauritsen en Klopper, 1983).

Het hCG heeft een effect op de foetale bijnier waardoor een stijging van het DHEA optreedt (Schweditsch et al., 1979). De foetale bijnier kan op haar beurt de hCG-productie remmen (Haning et al., 1983).

Tijdens de zwangerschap worden aan oestrogenen een aantal eigenschappen toegeschreven, zoals invloed op de groei van uterus en mammae, inductie van oxytocinereceptoren en beïnvloeding van de water- en zouthuishouding (overzicht: Lauritsen en Klopper, 1983).

In het eerste trimester kan bepaling van oestradiol bij bedreigde zwangerschappen klinische waarde hebben (Gerhard en Runnebaum, 1984; Salem et al., 1984). Bij een dreigende abortus kunnen pathologische oestradiolwaarden (lager dan  $\bar{x}$ -1SD) in een hoog percentage een ongunstige afloop van de zwangerschap voorspellen (Kunz en Keller, 1976). In het derde trimester van de zwangerschap kunnen de oestriolspiegels in serum of urine als parameter voor het functioneren van de foetoplacentaire eenheid dienen.

#### 2.5.6. Alfa-foetoproteïne

Het alfa-foetoproteïne (AFP) is een globuline met een molecuulgewicht van ongeveer 70.000 dalton en een halfwaardetijd van drie tot vijf dagen. De productie vindt voornamelijk plaats in de dooierzak, in de foetale lever en in geringe mate in de lever van de zwangere.

In het serum van de zwangere stijgt het AFP-gehalte vanaf de achtste tot negende week progressief tot het einde van de zwangerschap (Dericks-Tan et al., 1982). In het serum van de foetus en in het vruchtwater worden veel hogere waarden gevonden dan in het serum van de zwangere. De hoogste concentratie in het foetale serum wordt rond de 12e tot 16e week bereikt, waarna een geleidelijke daling optreedt. Aan het AFP wordt een immuunsuppressieve werking toegeschreven. Daarnaast kan het ook als tumormerkstof worden gebruikt (overzicht: Lau en Linkins, 1976).

Klinisch wordt bepaling van het AFP in het matернаal serum en vruchtwater toegepast ter opsporing van open neurale buis-defecten, in welk geval verhoogde spiegels kunnen worden gevonden (Brock en Sutcliffe, 1972). Het serum AFP is ook verhoogd bij meerlingzwangerschappen

(Garoff en Seppälä, 1975) en kort na solutio placentae of na het breken van de vliezen (Dericks-Tan et al., 1982). Soms worden vlak voor een spontane abortus eveneens verhoogde serum AFP waarden gevonden (Exalto, 1979). Lage serum AFP waarden kunnen bij zwangerschappen met een lege vruchtzak worden gevonden (Bennett et al., 1978) en zijn in het tweede trimester geassocieerd met een verhoogde kans op intra-uteriene vruchtdood (Davenport en Macri, 1983). Verder werd een associatie gevonden tussen lage maternale serum AFP-spiegels en het voorkomen van chromosomale afwijkingen bij de foetus (Merkatz et al., 1984).

Overigens is gebleken dat het AFP in gevallen van dreigende abortus geen voorspellende waarde heeft ten aanzien van de afloop van de zwangerschap (Hertz en Schultz-Larsen, 1983).

#### 2.5.7. Cortisol

Het cortisol, dat tijdens de zwangerschap in het perifere bloed wordt gemeten, is afkomstig van de maternale en foetale bijnier, alwaar het uit cholesterol wordt gevormd. In de secretie van cortisol is, zowel tijdens als buiten de zwangerschap, een dag- en nachtritme waarneembaar.

Slechts 10% van het serum cortisol komt in de niet gebonden vorm voor. Van het gebonden cortisol is 85% gekoppeld aan het corticosteroïdbindend globuline (CBG) (overzichten: Peterson, 1983; Vleugels, 1984).

Vanaf de 11e week van de zwangerschap stijgt het cortisol significant boven het niet-zwangere niveau. Na de 30e week wordt een plateau bereikt (Demey-Ponsart et al., 1982).

De toename van de cortisolconcentratie wordt toegeschreven aan het stijgen van de CBG productie in de lever onder invloed van oestrogenen. Oestrogenen zijn waarschijnlijk ook verantwoordelijk voor een verminderd metabolisme van cortisol tijdens de zwangerschap via een invloed op leverenzymssystemen (overzicht: Peterson, 1983). Het vrij cortisol stijgt eveneens, zij het in geringere mate, vanaf ongeveer de 16e tot 20e week (Mikkelsen et al., 1984; Demey-Ponsart et al., 1982). De stijging van het vrij cortisol is waarschijnlijk toe te schrijven aan progesteron, dat door een hoge affiniteit voor CBG, het cortisol van de bindende eiwitten kan verdringen (de Moor et al., 1963).

Het CBG-cortisolcomplex heeft tijdens de zwangerschap waarschijnlijk een belangrijke functie bij de immuunregulatie (overzicht: Vleugels, 1984).

#### 2.5.8. Prolactine

Het prolactine (PRL) is een eiwit met een molecuulgewicht van 20.000 dalton en een plasma halfwaardetijd van 14 minuten. De productie tijdens de zwangerschap vindt deels plaats in de hypofyse van de zwangere, deels in de decidua. Ook de foetale hypofyse produceert prolactine. Het prolactine komt in hoge concentratie in het vruchtwater voor (overzicht: Josimovich, 1983). Ongeveer 18 dagen na de conceptie stijgt de PRL-spiegel boven het niveau bij niet zwangeren. Er bestaan aanzienlijke dag-tot-dag en interindividuele schommelingen in de PRL-spiegels (Lenton et al., 1982b).

De stijging van prolactine tijdens de zwangerschap wordt door de meeste onderzoekers op dit gebied toegeschreven aan de toenemende oestradiolconcentratie (Yen et al., 1974). Het effect van oestradiol op de prolactinespiegel is tijdens de graviditeit evenwel minder uitgesproken dan buiten de zwangerschap. Niet in alle studies kon een correlatie tussen de oestradiol- en prolactinespiegels in het eerste trimester van de zwangerschap worden aangetoond (Exalto, 1979). Mogelijk is ook progesteron bij de synthese van prolactine betrokken, aangezien het endometrium tijdens de menstruele cyclus alleen aan het eind van de luteale fase prolactine produceert (overzicht: Josimovich, 1983).

Er zijn aanwijzingen dat prolactine een regulerende invloed heeft op de hCG- en oestradiolproductie in de trofoblast (Ho Yuen et al., 1980).

De belangrijkste effecten van prolactine zijn een lactogeen effect en een invloed op de osmoregulatie. Bij hypertensie tijdens de zwangerschap is het prolactinegehalte verhoogd, zowel in het serum als in het vruchtwater (overzicht: Josimovich, 1983). Bij een spontane abortus worden vaak lage prolactinespiegels gemeten. Dit wordt toegeschreven aan een dalende oestrogeenspiegel of aan het te gronde gaan van deciduaweefsel (Peer et al., 1983).

Het is evenwel gebleken dat prolactine niet kan worden gebruikt als parameter om de afloop van de zwangerschap te voorspellen (Ho Yuen et al., 1981; Jouppila en Ylikorkala, 1984).

### 2.5.9. Schildklierhormonen

Verschillende hormonen kunnen worden bepaald om de werking van de schildklier te meten: thyroxine (T<sub>4</sub>), vrij thyroxine (FT<sub>4</sub>), trijodothyronine (T<sub>3</sub>), thyroxinebindend globuline (TBG), het thyroid stimulerend hormoon (TSH) en het thyreotroop releasing hormoon (TRH).

Tijdens de zwangerschap is het FT<sub>4</sub> of het quotient T<sub>4</sub>/TBG een goede maat voor de schildklierfunctie (Bayer en McDougall, 1980; Jira et al., 1979).

De bindingscapaciteit van het TBG verdubbelt tijdens de zwangerschap. Vanaf de zesde tot tiende week stijgt het TBG naar een plateau, dat ligt tussen de 20e en 40e zwangerschapsweek (Skjöldebrand et al., 1982; overzicht: Furth, 1983). De TBG-stijging vindt waarschijnlijk plaats onder invloed van oestrogenen. Tijdens het gebruik van relatief hoog oestrogeen gedoseerde orale contraceptiva kon eveneens een TBG-stijging worden waargenomen (overzicht: Rolland en Boon, 1977; Jira et al., 1979). Bij laag oestrogeen gedoseerde contraceptiva bleek dit niet het geval (Rudorff et al., 1978). Voor de endogene oestrogenen tijdens de graviditeit kon geen dosisafhankelijkheid in hun effect op de TBG-spiegels worden aangetoond (Exalto, 1979). Patienten met twee of méér abortus in de voorgeschiedenis hadden in een volgende zwangerschap bij een amenorrhoe van 12 weken ten opzichte van een controlegroep significant lagere TBG-waarden (Winikoff en Malinek, 1975). De meeste patienten in het onderzoek van Winikoff kregen echter tevens progestagenen toegediend, waarvan bekend is dat deze de schildklierparameters kunnen beïnvloeden (Malkasian en Mayberry, 1970). In het onderzoek van Exalto (1979) konden de door Winikoff en Malinek (1975) beschreven afwijkingen in het gedrag van de schildklierfunctie niet worden bevestigd.

De TBG-stijging onder invloed van oestrogenen leidt tot een verhoging van de T<sub>4</sub>-spiegels (Skjöldebrand et al., 1982; Weeke et al., 1982; Smith en Bold, 1983). Hoge T<sub>4</sub>-waarden worden ook gemeten bij patienten met een molazwangerschap (Osathanond et al., 1976; Murata en Sugiyama, 1982).

Het is een klinisch gegeven dat tijdens de zwangerschap een euthyreoidie blijft bestaan (overzichten: Rolland en Boon, 1977; Furth, 1983). Dit kan echter niet geheel worden verklaard door de spiegels van het vrij T<sub>4</sub>, waarvan aanvankelijk werd gedacht dat deze constant

bleven tijdens de graviditeit (Malkasian en Mayberry, 1970; Osathanond et al., 1976). In latere studies is gebleken dat de FT4-spiegel in het tweede en vooral in het derde trimester daalt (Rudorff et al., 1978; Skjöldebrand et al., 1982; Weeke et al., 1982; Whitworth et al., 1982; Hopton et al., 1983; Smith en Bold, 1983). Voor deze FT4-daling kunnen een drietal verklaringen worden gegeven: het TBG stijgt sneller dan het totaal T4 (Skjöldebrand et al., 1982), oestrogenen remmen de hormoonafgifte van de schildklier en de jodiumopname tijdens de zwangerschap (Rudorff et al., 1978) en het aantal schildklierhormoonreceptoren neemt toe onder invloed van oestrogenen (Franklyn et al., 1983; Smith en Bold, 1983).

Het T3 stijgt tijdens de zwangerschap vanaf de 8e tot 16e week, doch blijft meestal binnen de grenzen voor niet-zwangeren (Exalto, 1979; Skjöldebrand et al., 1982).

Het TSH kan tijdens het tweede trimester significant verhoogd zijn (Malkasian en Mayberry, 1970; Weeke et al., 1982). Dit kan door een verhoogde gevoeligheid van TSH voor TRH worden verklaard, waarschijnlijk ten gevolge van een effect van oestrogenen. Sommigen veronderstellen een TSH-achtige werking van stoffen afkomstig van de placenta (overzichten: Rolland en Boon, 1977; Furth, 1983).

Het stijgen van het TRH in het tweede trimester van de zwangerschap wordt eveneens aan een placentaire productie toegeschreven.

Een correlatie tussen TRH enerzijds en TSH en schildklierhormonen anderzijds kon niet worden aangetoond (Amino et al., 1981).

**Conclusie:** De meeste publicaties met betrekking tot endocriene aspecten van de jonge zwangerschap betreffen onderzoeken van beschrijvende aard.

Het blijkt dat de biologische betekenis van de verschillende hormonale veranderingen tijdens de graviditeit nog onduidelijk is. Een aantal hormonale parameters kunnen worden gebruikt om een indruk te krijgen omtrent de toestand van de foeto-placentaire eenheid. In het algemeen zullen echter meer directe methoden, zoals echografie en cardiotocografie, de voorkeur verdienen wanneer nadere evaluatie van de foetale conditie is gewenst.

HORMONALE THERAPIE TIJDENS DE ZWANGERSCHAP3.1. Inleiding

Aan het endocrien milieu van de zich ontwikkelende graviditeit wordt veel betekenis toegekend. Reeds in het begin van deze eeuw bleek uit dierexperimenteel onderzoek dat het corpus luteum onmisbaar is voor de handhaving van de zwangerschap (Fraenkel, 1903).

Het eerste bericht over behandeling van habituele abortus door middel van subcutane injecties met corpus luteum extract verscheen in 1918 (Hirst, 1918). Sinds de jaren veertig wordt een dreigende en/of habituele abortus door velen als een indicatie voor hormonale therapie beschouwd. Naast progestagenen, oestrogenen en combinaties van beide hormonen, werden ook insuline (Mastboom, 1973), thyroxine (Winikoff en Malinek, 1975) en gonadotrofinen (Gerhard et al., 1981) ter behandeling van de bij herhaling mislukte zwangerschap geadviseerd.

Naast hormonen werd een scala van therapeutische maatregelen bij dreigende of habituele abortus voorgeschreven zoals bedrust, vitamines, psychotherapie, sedativa, spasmolytica. Het succespercentage van de verschillende vormen van therapie is nagenoeg gelijk en de adviezen zijn bijna nooit op een gedegen onderzoek gebaseerd (overzicht: Roorda, 1964).

Bovendien is gebleken dat sommige hormonale stoffen (ethisteron, diëthylstilbestrol) bij de behandeling van dreigende of habituele abortus niet alleen onwerkzaam zijn (Dieckmann et al., 1953), maar bovendien schadelijk kunnen zijn (Wilkins et al., 1958; Herbst et al., 1971). De meest ernstige afwijking, welke is geassocieerd met het gebruik van diëthylstilbestrol (DES) tijdens de graviditeit is het optreden van clear-cell-carcinoom van de vagina bij vrouwelijke nakomelingen. Deze afwijking manifesteert zich pas enkele decennia na toediening van de stof aan de moeder tijdens de zwangerschap. In Nederland zijn tot 1 januari 1985 in totaal 26 patienten met een

dergelijk carcinoom na zekere of waarschijnlijke intrauteriene blootstelling aan DES geregistreerd (Stolk, 1985).

De preparaten, welke zijn afgeleid van progesteron zijn tot dusver bij de behandeling van dreigende of habituele abortus het meest toegepast. Ook heden ten dage wordt in het Nederlands Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie nog een plaats toegekend aan progestagene stoffen bij de behandeling van stoornissen in de voortplanting (Schoemaker, 1983).

### 3.2. Het gebruik van progestagenen

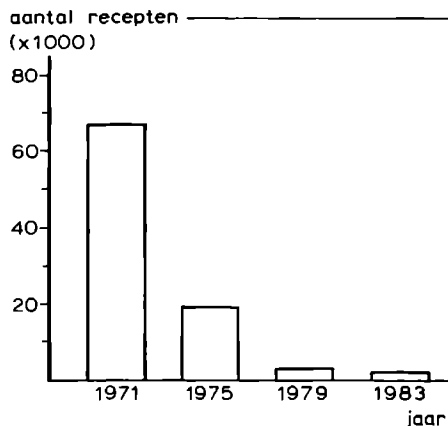
Op 1 januari 1984 is in Nederland het laatste combinatiepreparaat van progestagenen en oestrogenen (Gravibinan<sup>R</sup>), dat als indicatiegebied onder andere "dreigende abortus" had, uit de handel genomen.

In 1985 zijn er in Nederland vier verschillende middelen met een "zwangerschapsbeschermende" werking commercieel verkrijgbaar (Repertorium Farmaceutische Specialités, 1985). Het betreft synthetische stoffen, welke alle zijn afgeleid van progesteron, met uitzondering van allylestrenol, hetgeen een nortestosteronderivaat is (tabel 3.1).

Tabel 3.1: In 1985 in Nederland verkrijgbare progestagenen met een "zwangerschapsbeschermende" werking

Stofnaam	Merknaam	Fabrikant
dydrogesteron	Duphaston <sup>R</sup>	Duphar
allylestrenol	Gestanon <sup>R</sup>	Organon
progesteron	Progestine <sup>R</sup>	Organon
17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat	Proluton-Depot <sup>R</sup>	Schering

Er zijn weinig gegevens gepubliceerd met betrekking tot het gebruik van progestagenen voor de verschillende indicatiegebieden (Tognoni et al., 1980). Aan de hand van gegevens welke door het Instituut voor Medische Statistiek (IMS) te Den Haag ter beschikking werden gesteld, kan een overzicht worden gegeven van het gebruik van progestagenen in Nederland. Het aantal recepten "progestagenen en combinaties" dat door huisartsen en specialisten (poliklinisch) werd voorgeschreven voor de indicatie "dreigende abortus" is in figuur 3.1 weergegeven.



Figuur 3.1: Het aantal voorgeschreven recepten "progestagenen en combinaties" voor de indicatie "dreigende abortus" in de aangegeven periode in Nederland (Bron: IMS, Den Haag)

Het blijkt duidelijk dat er een sterke afname is in het aantal voorgeschreven recepten voor progestagenen ter behandeling van een dreigende abortus. Ook in Groot-Brittannië, België en West-Duitsland is deze dalende tendens in het voorschrijven van progestagenen voor een dreigende abortus waarneembaar (Bron: IMS, Den Haag). De gegevens laten niet toe een uitspraak te doen over het gebruik van progestagenen bij in ziekenhuizen opgenomen patienten.

### 3.3. De werking van progestagenen

In hoofdstuk 2.5 kwam de werking van endogeen progesteron reeds ter sprake. Er zijn enkele onderzoeken, welke de werking van - exogeen toegediende - progestagenen in verband met de zwangerschap beschrijven. Het toedienen van progesteron (200 mg i.m. per dag gedurende zeven dagen) kon bij 7 patienten, bij wie het corpus luteum vóór het einde van de zevende week werd verwijderd, een daling van de plasma progesteronspiegels, een stijging van de intrauteriene druk, een toename van de oxytocinegevoeligheid van de uterus en het optreden van een abortus voorkomen. Bij de controlegroep, die geen progesteron kreeg, traden deze verschijnselen wel op en volgde bij 7 van de 11 patienten een abortus; de overige 4 patienten hadden verschijnselen van een dreigende abortus (Csapo et al., 1973). Toediening van hoge doses 17-OHP-C (1000 mg i.m. per dag) kon bij 6 van de 11 patienten,



bij wie 11-28 dagen na het uitblijven van de menstruatie een luteëctomie werd uitgevoerd, het optreden van een abortus voorkómen. Ook de ontwikkeling van uterusactiviteit en de gevoeligheid voor oxytocine en prostaglandine F-2alfa werd verminderd. Bij de patienten, die aborteerden, was éénmaal sprake van een postoperatieve infectie, éénmaal was er reeds gering vaginaal bloedverlies vóór de luteëctomie, in twee gevallen werden lagere doses progestagenen gegeven. De casus met abortus hadden een "normale microscopische placentaire structuur" (Pulkkinen, 1982).

De werking van progestagenen zou kunnen bestaan uit remming van de synthese en afgifte van prostaglandines of uit een direct effect op de uterusspier (overzicht: Little en Billiar, 1983). Dierexperimenteel onderzoek gaf aanwijzingen voor een synergistische werking van progesteron en relaxine op de vermindering van de amplitudo van uteruscontracties. Relaxine is een eiwit, afkomstig van het corpus luteum en is reeds bij het uitblijven van de eerste menstruatie aantoonbaar met de hoogste spiegels in het eerste trimester van de zwangerschap (Brenner et al., 1984). Het relaxine kon ook in de syncytiotrofoblast worden aangetoond (Yki-Järvinen et al., 1983). De toediening van progesteron zou ook mogelijk een betere opbouw van de decidua met een verbeterde doorbloeding teweeg brengen (Breckwoldt, 1980).

Bij in-vitro experimenten met placentaweefsel bleek dat de hCG-productie significant steeg ten opzichte van controles, in aanwezigheid van 17alfa-hydroxyprogesteron en cortisol. Bij incubatie van placentaweefsel met progesteron of 20alfa-dihydroprogesteron daarentegen, daalde de hCG-uitscheiding significant (Wilson et al., 1980). Het effect van progesterontoediening op de hCG-spiegels werd ook in-vivo onderzocht (Yosef et al., 1984). Bij 14 patienten met een zwangerschapsduur tussen 11 en 15 weken steeg de gemiddelde hCG-concentratie significant 12 uur na intramusculaire toediening van 100 mg progesteron.

De veronderstelling - welke overigens niet in alle studies kon worden bevestigd (overzicht: Little en Billiar, 1983) - dat daling van progesteronspiegels in het derde trimester wordt gevolgd door het op gang komen van de baring, heeft ertoe geleid dat progestagenen ook worden voorgeschreven ter voorkoming van een partus prematurus. In enkele studies kon na toediening van 17alfa-hydroxyprogesteronacpronaat een significante vermindering van het optreden van partus prematurus worden aangetoond (Johnson et al., 1975; Yemini et al., 1985). De werking

van progesteron als profylaxe voor een partus prematurus is onbekend. Misschien wordt het vermogen tot uitzetten van de uterus spier door progesteron bevorderd (Eskes en Scheres, 1984). In andere onderzoeken kon een preventieve werking van progesteron bij partus prematurus niet worden bevestigd (Fuchs en Stakemann, 1960; Johnson et al., 1979; Hauth et al., 1983).

### 3.4. Indicaties voor hormonale therapie

Het geven van hormonen, in casu progestagenen, tijdens de zwangerschap is bedoeld om een verondersteld tekort aan endogeen progesteron of daarvan afgeleide hormonen te compenseren. Het is vrijwel niet mogelijk de kleine groep patienten met een progesterondeficiëntie met klinische betekenis voor het verloop van de zwangerschap te selecteren. Een aantal patienten met een recidiverende abortus in de anamnese of met een corpus luteum insufficiëntie komen wellicht voor progesteron-suppletie in aanmerking. Er zijn aanwijzingen dat een corpus luteum insufficiëntie, welke buiten de zwangerschap wordt vastgesteld, klinische consequenties voor de graviditeit kan hebben (Yip en Sung, 1977; Horta et al., 1977).

Suppletie op geleide van hormoonspiegels biedt in het algemeen weinig perspectief. Er is immers een grote individuele variatie in hormoonspiegels tijdens de zwangerschap (Manganiello et al., 1981). Bovendien is het in gevallen van een dreigende miskraam niet duidelijk of een lage progesteronspiegel in het serum de oorzaak of het gevolg is van het mislukken van de zwangerschap (Shearman, 1983). Endogene progesteronspiegels blijken bij patienten met een verhoogde kans op een partus prematurus evenmin klinische betekenis te hebben (Bell, 1983). De karyopyncotische index in het vaginazijwandafstrijkje en de toestand van het cervixslijm zijn als parameters voor het stellen van de indicatie tot hormonale therapie ongeschikt (MacDonald et al., 1972; El Maraghy et al., 1978).

Sinds het beschikbaar komen van echoscopisch onderzoek kan men de indicaties voor het geven van progestagenen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap scherper stellen. Patienten met een onvermijdbare abortus kunnen hiermee worden onderscheiden van patienten met een mogelijk vermijdbare abortus.

Het moment waarop de therapie met progestagenen tijdens de zwangerschap wordt gestart, is afhankelijk van de indicatie en de werking welke men aan progestagenen toeschrijft. Men kan direct postovulatoir starten met progesteronsuppletie (Jones, 1976) ofwel enkele dagen na het uitblijven van de menstruatie (Wildschut, 1976); nadat embryonaal leven is aangetoond, dan wel vóór de periode van de luteo-placentaire shift (overzicht: Csapo en Pulkkinen, 1978); in het tweede trimester (Johnson et al., 1975) of wanneer er zich tekenen van een dreigende miskraam voordoen (Berle et al., 1980; Tognoni et al., 1980).

### 3.5. Resultaten van hormonale therapie

Er zijn tientallen studies opgezet om het klinisch nut van hormoonsuppletie tijdens de zwangerschap te onderzoeken (overzichten: Glass en Golbus, 1978; Rock en Zacur, 1980). Bij de verschillende onderzoeken kunnen nogal wat methodologische kanttekeningen worden geplaatst. Het meten van het therapeutisch gebonden effect kan het best geschieden met behulp van een therapeutisch experiment, waarbij gebruik wordt gemaakt van een index- en een controlegroep en waarbij de toediening van het te toetsen middel en het placebo door loting wordt bepaald. Een dergelijk therapeutisch experiment is de enig verantwoorde methode om de klinische bruikbaarheid van een middel te toetsen, mits voldoende is vast komen te staan dat het geen schadelijk middel betreft (Lubsen, 1980). Aan deze eisen werd in vele studies tijdens de zwangerschap niet voldaan. Een aantal onderzoekers selecteerden een groep patienten op een slechte obstetrische anamnese (bv. drie of méér voorafgaande abortus) om vervolgens, na het instellen van de therapie, het resultaat te vergelijken met de voorgeschiedenis waarop was geselecteerd ("patient is eigen controle") (Reifenstein, 1958; Wildschut, 1976). In andere onderzoeken werden de resultaten in de eigen patientengroep vergeleken met zeer pessimistische cijfers, welke op theoretische basis waren verkregen en niet met de praktijk in overeenstemming bleken te zijn (Malpas, 1938; overzicht: Goldzieher en Benigno, 1958). Tabel 3.2 geeft een overzicht van enkele studies met controlegroepen naar de werkzaamheid van progestagenen tijdens de zwangerschap. Deze studies werden zowel bij dreigende als bij habituele abortus verricht. Bij de selectiecriteria werd de duur van de abortusperiode in de verschillende studies niet gedefinieerd. In geen van deze studies

Tabel 3.2: Enkele studies met controlegroepen naar de werking van progestagenen in de zwangerschap

Auteur	Jaar	Selectiecriteria	Preparaat/dosis	Aantal	Succespercentage	
					preparaat	placebo
Shearman en Garrett	1963	twee of meer abortus in anamnese lage of dalende pregnaandioluitscheiding in urine	17-OHP-C dosis afhankelijk van zwangerschapsduur	50	81.5	78.3
Goldzieher	1964	twee of meer abortus in anamnese lage of dalende pregnaandioluitscheiding in urine	medroxyprogesteronacetaat 10 mg/dag	54	86	72
LeVine	1964	drie of meer abortus in anamnese vóór 16e week, geen dreigende abortus	17-OHP-C 500 mg/week	30	73.3	46.6
Klopper en MacNaughton	1965	twee of meer abortus in anamnese vóór 10e week, niet eerder een zwangerschap verder dan 28 weken	cyclopentyl enol ether van progesteron 100 mg/dag	46	56	67
Møller en Fuchs	1965	vaginaal bloedverlies en positieve zwangerschapsreactie, excl. patienten die binnen 24 uur aborteerden	6 methyl 17-acetoxy- progesteron in verschillende doseringen	260	49	52
MacDonald et al.	1972	twee of meer abortus in anamnese cervixslijmqualiteiten	dydrogesteron 30 mg/dag	40	85	85
Berle en Behnke	1977	vaginaal bloedverlies vóór 20e week positieve zwangerschapsreactie	allylestrenol 30 mg/dag en/of oestradiolbenzoaat 10 mg + 17-OHP-C 250 mg/dag of om de dag	265	59.3	60.3
Philipp et al.	1978	zwangerschap na infertiliteitsonderzoek (controlegroep gebruikte geen placebo)	allylestrenol oplopende dosis 16-20 mg/dag	410	89.9	87.2
Berle et al.	1980	vaginaal bloedverlies vóór 20e week	allylestrenol 15-20 mg/dag of 17-OHP-C 250 mg/dag of om de dag	300	62.3	68
Tognoni et al.	1980	klinisch dreigende abortus vóór de 14e week	17-OHP-C 250 mg/5 dagen	145	65	70

werd gebruik gemaakt van echoscopisch onderzoek, waardoor ook die gevallen in het onderzoek werden betrokken, waarbij een abortus onvermijdbaar was. Meestal ontbreekt de uitslag van het patholoog-anatomisch onderzoek in gevallen waarin, ondanks therapeutische maatregelen, toch een miskraam is opgetreden. Naast het te toetsen preparaat werden vaak andere vormen van aspecifieke therapie zoals bedrust en sedativa voorgeschreven (Goldzieher, 1964; Berle en Behnke, 1977). Bovendien werden er soms binnen één studie verschillende preparaten en doseringen toegediend (Shearman en Garrett, 1963; Philipp et al., 1978; Berle en Behnke, 1977; Berle et al., 1980).

Tegen de achtergrond van eerdere onderzoeken (overzichten: Roorda, 1964; Csapo en Pulkkinen, 1978), blijkt de fase van de zwangerschap, waarin een stoornis zich manifesteert, van groot belang voor de verdere ontwikkeling van de graviditeit. In een aantal studies is echter de start van de therapie niet gestandaardiseerd, maar wordt bepaald door het moment waarop voor het eerst vaginaal bloedverlies optreedt (Møller en Fuchs, 1965; Berle en Behnke, 1977; Berle et al., 1980; Tognoni et al., 1980). De kans op een spontane abortus neemt af met het toenemen van de amenorrhoeëduur. In een studie (Berle et al., 1980) werd binnen de therapiegroep een significant verschil ( $p < 0.05$ ) in het optreden van abortus gevonden afhankelijk van het moment waarop de therapie was gestart. Indien hormoontherapie voor de tiende week werd toegediend, waren de resultaten beter.

Zoals uit tabel 3.2 blijkt kon een gunstig effect van hormonale therapie bij groepen patienten, waarvan werd aangenomen dat zij een grotere kans op spontane abortus hadden, niet worden aangetoond. De mogelijkheid bestaat echter nog dat er onvoldoende grote groepen patienten in de verschillende onderzoeken waren betrokken (Freiman et al., 1978). Tenslotte is er tegenwoordig een betere selectie van patienten mogelijk door toepassing van echografie tijdens de jonge zwangerschap.

### 3.6. Het therapeutisch effect van hormonale therapie

De werkzaamheid van hormonale therapie bij patienten met een verhoogde kans op abortus blijkt moeilijk aantoonbaar. Dit is vooral toe te schrijven aan het feit dat slechts een gering percentage van de gevallen van spontane abortus door een tekort aan progesteron wordt veroorzaakt (Klopper en MacNaughton, 1965). Bij patienten met herhaald

mislukte zwangerschappen bestaat er, ook zonder enige vorm van therapie, een kans van 70-80% dat een volgende zwangerschap goed zal aflopen (Colvin et al., 1950; Goldzieher, 1964; Vlaanderen, 1983). Hormonale therapie zal dus slechts een zeer geringe reductie van het abortuspercentage kunnen geven.

Overigens is in gevallen met een duidelijke verklaring voor het herhaald optreden van een miskraam, zoals bij het voorkomen van een gebalanceerde translocatie bij een van de partners, weinig effect van progestagenen te verwachten.

Er zullen veel patiënten nodig zijn om het therapiegebonden effect van progestagenen te kunnen aantonen. Volgens Goldzieher (1964) zijn er 1078 patiënten nodig, met twee of méér abortus in de anamnese, verdeeld in index- en placobogroep, om aan te kunnen tonen dat de "salvage rate" met 10% wordt verhoogd.

Tabel 3.3 geeft - ter illustratie - de aantallen patiënten die nodig zijn om met een kans van 80% een significante reductie in het percentage abortus te vinden wanneer therapeutische maatregelen worden genomen (Doesburg, 1984).

Tabel 3.3: Benodigde aantallen berekend met behulp van de arcsinus-regel met Ury-Fleiss correctie (toetsprobleem  $H_0: P_1 = P_2$  versus  $H_1: P_1 > P_2$ .  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.20$ ) per steekproef om met 80% kans een statistisch significant verschil in abortuspercentage te vinden tussen de groepen met en zonder hormoontoediening, bij de aangegeven combinaties van  $P_1$  (abortuspercentage zonder hormoontoediening) en  $P_2$  (abortuspercentage met hormoontoediening)

P <sub>2</sub> (%)	P <sub>1</sub> (%)		
	25	20	15
24	23000		
23	5738		
22	2535		
21	1416		
20	900		
18	452	4856	
16	268	1187	
14	175	514	15531
12	122	280	1666
10	88	173	575

### 3.7. Ongewenste bijwerkingen van hormonale therapie

Het toedienen van hormonen tijdens de zwangerschap kan een aantal ongewenste effecten bij de aanstaande moeder en haar kind teweeg brengen. De gevolgen van bijvoorbeeld androgenen voor de zwangere (Wilkins et al., 1958), zijn niet specifiek voor de graviditeit en zullen verder buiten beschouwing worden gelaten.

Het is uit dierexperimenten en onderzoek bij de mens gebleken dat bepaalde hormonen, welke tijdens de eerste maanden van de zwangerschap worden ingenomen, teratogene eigenschappen kunnen hebben (Wilkins et al., 1958; Herbst et al., 1971; overzicht: Wilson en Brent, 1981). Het is zeer moeilijk de schadelijkheid of veiligheid van hormonale stoffen voor het embryo of foetus aan te tonen. In 1975 heeft de Food and Drug Administration (FDA) het gebruik van alle oestrogene en progestagene hormonen tijdens de vroege zwangerschap ontraden (FDA Drug Bulletin, 1975).

Bij de bespreking van teratogene effecten van geslachtshormonen zal voorbij worden gegaan aan de uitgebreide literatuur omtrent het synthetische niet-steroïde diëthylstilbestrol.

#### 3.7.1. Onderzoek met betrekking tot teratogene eigenschappen

Bij het bestuderen van teratogene effecten van bepaalde geneesmiddelen is de methode van onderzoek van groot belang. Aan casuïstische mededelingen en studies zonder controlegroepen is in het algemeen weinig bewijskracht te ontleen. Bij retrospectieve onderzoeken blijkt dat de reden voor en het gebruik van geneesmiddelen vaak onvoldoende goed is gedocumenteerd (Varma en Morsman, 1982). De zogenaamde "memory bias" is bij deze onderzoeken een groot nadeel, waardoor o.a. positieve correlaties een groter gewicht krijgen dan negatieve correlaties (Oakley et al., 1973; overzicht: Wilson en Brent, 1981). Deze bezwaren gelden in mindere mate voor de prospectieve cohortstudies (Goujard en Rumeau-Rouquette, 1977; Heinonen et al. 1977; Mau, 1981; Michaelis et al., 1983). In de studie van Michaelis et al. (1983) werd de associatie tussen het voorkomen van aangeboren afwijkingen en het gebruik van progesteron (Proluton<sup>R</sup>) en 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat (Proluton-Depot<sup>R</sup>) onderzocht. Het optreden van aangeboren afwijkingen was in de gebruikersgroep niet verhoogd. Eerder was sprake van het

tegendeel, daar het relatieve risico op aangeboren afwijkingen 0.66 bedroeg. Ook in dierexperimenteel onderzoek kon geen teratogene werking van 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat worden vastgesteld (Seegmiller et al., 1983).

Naast de onderzoeksmethode zijn er nog een aantal andere factoren, welke het aantonen van teratogene eigenschappen van hormonen bemoeilijken. De effecten komen soms pas laat tot uiting, zoals bij het gebruik van diëthylstilbestrol (Herbst et al., 1971). Vaak worden combinaties van hormonen voorgeschreven (Michaelis, 1983). In de meeste studies wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen oestrogenen, progestagenen, combinaties van beide stoffen of tussen de verschillende progestagene stoffen onderling (overzicht: Chez, 1978).

Er zijn in het verleden aan veel patienten hormonen tijdens de vroege zwangerschap voorgeschreven. Per expositie bestaat er een relatief laag risico. Bovendien is het teratogeen effect moeilijk te onderzoeken omdat hormoongebruik niet geassocieerd is met een specifieke afwijking, welke anders nagenoeg niet zou optreden, zoals het geval was bij thalidomidegebruik tijdens de zwangerschap (Aarskog, 1979). De lage incidentie van afwijkingen laat het maken van statistisch valide berekeningen nauwelijks toe (Michaelis et al., 1983).

### 3.7.2. Aangeboren afwijkingen

De aangeboren afwijkingen, welke bij gebruik van geslachtshormonen in de zwangerschap zijn beschreven, kunnen worden verdeeld in genitale en extragenitale afwijkingen.

Bij de genitale afwijkingen wordt een "paradoxaal effect" beschreven wat betreft de geslachtsontwikkeling (Aarskog, 1979). Bij de vrouwelijke foetus zou een clitorisvergroting en fusie van de genitale wallen kunnen optreden (Wilkins et al., 1958), terwijl bij de mannelijke foetus een hypospadie kan ontstaan (Aarskog, 1979). Het blijft evenwel moeilijk om een causaal verband aan te tonen. In een prospectieve studie werd geen verschil in het voorkomen van hypospadie gevonden tussen een met progestagenen behandelde en een onbehandelde groep (Mau, 1981).

Ook extragenitale congenitale afwijkingen zijn geassocieerd met het gebruik van geslachtshormonen tijdens de zwangerschap. Bij het gebruik van hormonale preparaten om een zwangerschap aan te tonen (meestal een



combinatie van oestrogenen en progestagenen) werd een toename van neurale buisdefecten (Gal et al., 1967) en niet-specifieke aangeboren afwijkingen beschreven (Greenberg et al., 1977). Andere onderzoekers konden deze waarnemingen niet bevestigen (Oakley et al., 1973; Michaelis et al., 1983).

Bij een cohortonderzoek van 50.282 zwangeren bleek het risico op cardiovasculaire afwijkingen bij de geboorte significant verhoogd, indien tijdens de zwangerschap progestagenen in combinatie met oestrogenen werden gebruikt (Heinonen et al., 1977). In de subgroep orale contra-ceptiva en bij gebruik van alleen progestagenen (zonder oestrogenen) kon geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen worden aangetoond.

VACTERL is het acroniem voor een syndroom bestaande uit afwijkingen aan de wervels, anus, hart, trachea, oesofagus, nieren en ledematen. Het syndroom werd als aangeboren afwijking geassocieerd met het gebruik van oestrogenen en progestagenen (Nora et al., 1978).

In prospectieve studies (Goujard en Rumeau-Roquette, 1977, 12.764 patienten; Mau, 1983, 13.643 patienten) konden geen aanwijzingen worden gevonden voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het kind na toediening van progestagenen tijdens de zwangerschap.

In een overzichtsartikel (Wilson en Brent, 1981) concluderen de auteurs dat er geen ontwikkelingsstoornissen in de niet-genitale organen aan het gebruik van hormonale stoffen tijdens de zwangerschap kan worden toegeschreven.

### 3.7.3. Teratogene werking

Over de mechanismen, welke een rol spelen bij het ontstaan van aangeboren defecten ten gevolge van geslachtshormonen, bestaan uiteenlopende theorieën. Mogelijk is er een direct teratogene invloed op de foetus door metabolieten van progestagenen met masculiniserende eigenschappen (overzicht: Geneesmiddelenbulletin, 1978) of doordat progestagenen door de zwangere in abnormale hoeveelheden androgenen worden omgezet (Cope en Emelife, 1965). Feminisatie van de mannelijke foetus zou kunnen ontstaan door een competitieve blokkering van testosteron-receptoren door progestagenen (Aarskog, 1979).

Naast de genoemde epidemiologische onderzoeken (Goujard en Rumeau-Roquette, 1977; Michaelis et al., 1983) pleit ook het hormoon-receptor model tegen afwijkingen, door hormonen veroorzaakt, in organen zonder de betreffende hormoon-receptoren (overzicht: Wilson en Brent, 1981).

Progestagenen zouden op indirecte wijze, door een immuunsuppressieve werking wanneer zij meteen na de ovulatie worden toegediend, kunnen leiden tot het in leven houden van embryo's met een aanlegstoornis (Schneider et al., 1981).

Tenslotte kan er een derde factor in het spel zijn (bv. de obstetrische voorgeschiedenis), welke zowel leidt tot het gebruik van progestagenen tijdens de zwangerschap, als tot een relatieve toename van het aantal aangeboren afwijkingen (overzicht: Chez, 1978).

Bij het ontstaan van teratogene afwijkingen spelen waarschijnlijk het middel, de dosis, het expositietijdstip en -duur, alsmede een genetisch bepaalde gevoeligheid een belangrijke rol (overzicht: Wilson en Brent, 1981).

Wegens het geringe relatieve risico en de weinig specifieke aandoeeningen, welke met het gebruik van hormoonpreparaten tijdens de zwangerschap zijn geassocieerd, is het vrijwel niet mogelijk uit te maken of bepaalde middelen, bepaalde doses, op bepaalde momenten van de zwangerschap, gedurende bepaalde tijd toegediend, een rol spelen bij het ontstaan van teratogene afwijkingen (overzicht: Chez, 1978; Nora et al., 1978; Michaelis et al., 1983). Enkele uitzonderingen hierop zijn in de literatuur te vinden. Het optreden van masculinisatie van vrouwelijke foetus is in hoge mate geassocieerd met het gebruik van ethisteron tijdens de graviditeit (Wilkins et al., 1958). Bij hypospadie, welke geassocieerd is met het gebruik van diverse progestagenen tijdens de zwangerschap, kon een relatie worden gevonden tussen het tijdstip van toediening, gerekend vanaf de bevruchting, en de plaats van het ostium urethrae (Aarskog, 1979).

Bij nadere beschouwing blijken in diverse studies congenitale afwijkingen te zijn toegeschreven aan hormonen, welke buiten de voor de ontwikkeling van het orgaansysteem gevoelige periode zijn gebruikt (overzicht: Wilson en Brent, 1981). Soms bleek de kans op aangeboren afwijkingen bij hormoongebruik vroeg in de zwangerschap en laat in de zwangerschap niet te verschillen (Heinonen et al., 1977).

Wat de expositie betreft zouden er tengevolge van hormonale stoffen tot en met vier weken na het begin van de menstruatie alleen lethale effecten optreden. Na de periode van de organogenese (60 dagen na de conceptie) kunnen grove malformaties waarschijnlijk niet worden toegeschreven aan teratogene effecten van hormonale stoffen (overzicht: Wilson en Brent, 1981).

#### 3.7.4. Niet-teratogene, ongewenste bijwerkingen

Het is gebleken dat hoge doses van bepaalde progestagenen (norethisteron, norgestrel, chloormadionacetaat, medroxyprogesteronacetaat), toegediend in de luteale fase, een verlaging van de endogene progesteronspiegels kunnen geven (Johansson, 1971). Dit is een van de redenen waarom een aantal auteurs het gebruik van synthetische progestagenen tijdens de zwangerschap ontraden (Glass en Golbus, 1978; Huisjes, 1980). Er werd echter aangetoond dat, ondanks de suppressie van de progesteronspiegel, het corpus luteum door hCG toediening stimuleerbaar blijft (Johansson, 1971).

Wanneer synthetische progestagenen tijdens de zwangerschap werden toegediend, trad er alleen bij gebruik van norethisteron een voorbijgaande daling van de progesteronspiegel op en er trad geen abortus op (Nygren en Johansson, 1975).

Over de invloed van progestagenen op de hCG-secretie bestaan tegenstrijdige waarnemingen (Wilson et al., 1980; Yosef et al., 1984).

#### 3.8. Conclusie en de daaruit afgeleide vraagstelling

Toediening van progestagenen ter voorkoming van complicaties tijdens de zwangerschap is controversieel.

Uit het voorgaande is gebleken dat de progestagene stof 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat zeer waarschijnlijk niet schadelijk is. Tevens bleek dat de indicatie "habituele en dreigende abortus", waarvoor deze stof wordt geadviseerd, onvoldoende wetenschappelijk is onderbouwd. Het aantonen van het therapeutisch effect in een klinische trial is bijna niet uitvoerbaar wegens het grote aantal patiënten dat hiervoor nodig is. De meetbare effecten van toediening van 17-OHP-C tijdens de zwangerschap zijn nauwelijks beschreven.

Ons onderzoek heeft tot doel de effecten van 17-OHP-C op het endocriene profiel van de jonge zwangerschap te bestuderen. Zo mogelijk wordt getracht het indicatiegebied voor dit preparaat met hormonale werking nader te omschrijven. Wanneer er evenwel na toediening van de te onderzoeken stof geen meetbare hormonale veranderingen aantoonbaar zijn, is dit een reden om aan de klinische bruikbaarheid te twijfelen. Onze studie zal geen antwoord kunnen geven op de vraag of er een

relatie bestaat tussen toedienen van 17-OHP-C en het voorkómen van een spontane abortus. Indien hormonale parameters onder invloed van 17-OHP-C significant veranderen, kunnen deze een onderwerp voor verdere studie naar de endocriene aspecten van de jonge zwangerschap vormen. Het bestuderen van hormonale gegevens van zwangerschap-pen die ondanks hormoonsuppletie in een spontane abortus eindigden, kan verder informatie verschaffen over de effecten van 17-OHP-C bij pathologisch verlopende zwangerschappen.

Naast meting van hormonale parameters zullen in onze studie echoscopische, klinische en patholoog-anatomische gegevens worden verzameld.

## PATIENTEN, METHODEN EN ETHISCHE ASPECTEN

Ter beantwoording van de geformuleerde vraagstelling werd een longitudinaal, gestandaardiseerd, dubbelblind onderzoek verricht naar de invloed van 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronacronaat (Proluton-Depot<sup>R</sup>) op het endocrien profiel van de jonge zwangerschap en op een aantal echoscopische en klinische parameters. Proluton-Depot<sup>R</sup> is een in Nederland geregistreerd preparaat met progestagene werking.

In de periode tussen juli 1979 en februari 1980 vond het onderzoek plaats op de afdeling gynaecologie en verloskunde van het Sint Joseph-ziekenhuis te Eindhoven en in de periode tussen mei 1980 en augustus 1981 op de afdeling gynaecologische endocrinologie en infertiliteit en de afdeling obstetrie van het Instituut voor Obstetrie en Gynaecologie van het Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen.

### 4.1. Selectiecriteria

Voor het onderzoek werden patienten geselecteerd, van wie werd aangenomen dat zij een verhoogde kans op een spontane abortus hadden. De selectiecriteria waren:

- langdurige infertiliteit
- ovulatieinductie
- twee of méér spontane abortus in de anamnese

De patienten maakten deel uit van één of meer van deze indicatiegroepen.

Langdurige infertiliteit werd gedefinieerd als een primaire infertiliteit langer dan 12 maanden of een secundaire infertiliteit langer dan 20 maanden. Er zijn in de literatuur argumenten die wijzen op een verhoogde abortusfrequentie (20-30%) in deze groep (Tietze et al., 1950; Bender, 1952; Weir en Hendricks, 1969; Newton et al., 1978). In een later onderzoek kon evenwel geen relatie tussen de duur van de ongewenste kinderloosheid en het optreden van abortus worden aangetoond (Pavelka et al., 1980).

Uit een aantal literatuurgegevens blijkt dat ovulatieinductie een verhoogde kans op abortus geeft (Hack et al., 1970; Caspi et al., 1976; Garcia et al., 1977; overzicht : Jansen, 1982). Mogelijk hangt deze toegenomen kans samen met een toegenomen aantal chromosomale afwijkingen of met een verhoogd aantal meerlingzwangerschappen in de ovulatieinductie-series (Boué en Boué, 1973; Adashi et al., 1979; Ben-Rafael et al., 1981).

Bij patienten met twee of meer spontane abortus in de anamnese is de kans groter dat een volgende zwangerschap wederom in een abortus eindigt dan bij patienten die niet eerder een miskraam doormaakten (Warburton en Fraser, 1964; Poland et al., 1977; Vlaanderen, 1983).

#### 4.2. Procedure

De patienten, die op basis van de selectiecriteria in aanmerking kwamen voor deelname aan het project, werden door de behandelend gynaecoloog verwezen voor een opnemingsgesprek dat plaats vond vóór de zevende week van de zwangerschap. Het doel en de procedure van het onderzoek werden uitgelegd, waarna elke patient schriftelijke informatie ontving (zie appendix) en in het voorgestelde behandelingsprotocol toestemde.

Bij nagenoeg alle patienten kon de ovulatiedatum aan de hand van een basaal lichaamstemperatuur curve worden vastgesteld. De patienten werden wekelijks gezien tot en met de 12e week en daarna elke twee weken tot en met de 16e week van de zwangerschap. Naast de gebruikelijke zwangerschapscontrole werd bij elk bezoek een echoscopie verricht en werd circa 40 ml bloed afgenomen. Het bloed werd steeds verkregen uit een gestuwde vena cubiti op een tijdstip tussen 13.30 en 18.00 uur. Hierna kreeg de patient een injectie Proluton-Depot<sup>R</sup> (500 mg in 2 ml olieachtige oplossing) of een placebo (2 ml olieachtige oplossing).

In overleg met de Mathematisch Statistische Adviesafdeling van de Katholieke Universiteit te Nijmegen werd de toediening van het Proluton-Depot<sup>R</sup> of het placebo binnen de drie indicatiegroepen door restrictieve loting bepaald. De injecties werden diep intramusculair gegeven, afwisselend links en rechts in de musculus quadriceps femoris. Dit gaf weinig klachten. Mocht toch een onaangenaam gevoel in de bovenbeenspieren optreden, dan werden de volgende injecties in de musculus gluteus maximus gegeven. Alle patienten kregen de laatste injectie in de 12e week van de zwangerschap.

Het serum, kort na afname en stolling bij kamertemperatuur verkregen door middel van centrifugatie (10 minuten bij 1200 x g) van de bloed-monsters, werd bewaard bij -70°C totdat de laboratoriumbepalingen werden verricht.

Het haemoglobinegehalte, de leverfunctieproeftesten (transaminasen, gamma-glutamyltransferase) en het serum-kreatininegehalte werden bij het eerste consult bepaald.

Alle patiënten kregen profylactisch ijzersuppletie in de vorm van Ferrofumaraat<sup>R</sup> 3 dd 200 mg.

Gegevens betreffende lengte, gewicht, leeftijd, voorgeschiedenis en familieanamnese van de zwangeren, de gebruikte ovulatieinductiemiddelen en het verloop van de graviditeit werden achteraf verzameld en geschikt gemaakt voor computerverwerking.

#### 4.3. Echoscopisch onderzoek

Het echoscopisch onderzoek werd in het Sint Josephziekenhuis te Eindhoven en in het Sint Radboudziekenhuis te Nijmegen verricht met een Real Time Linear Array Scanner Model SAL-20A, Toshiba Corporation, Tokyo, Japan, ingesteld op een weefselsnelheid van 1540 m/s en een transducerfrequentie van 3,5 MHz.

Voor de beschrijving van de groei tijdens de zwangerschappen werden verschillende metingen verricht: afmetingen (in mm) van de zwangerschapsring, de kruin-stuit-lengte (KSL) en de distantia biparietalis (DBP).

De precisie waarmee deze verschillende metingen kunnen worden verricht is voor een deel afhankelijk van de zwangerschapsduur. De zwangerschapsring c.q. vruchtzak kon tot en met de 12e week redelijk betrouwbaar worden gemeten. Er werden vier metingen in twee vlakken verricht. In het longitudinaal vlak de maximale voor-achterwaartse diameter ( $V-A_L$ ) en de maximale lengte (L). In het transversaal vlak de maximale voor-achterwaartse diameter ( $V-A_T$ ) en de maximale breedte (B). De gemiddelde diameter van de ring ( $\bar{D}_R$ ) werd met behulp van een eenvoudige formule berekend:

$$\bar{D}_R = \frac{\left( \frac{V-A_L + V-A_T}{2} \right) + L + B}{3} \quad (\text{mm})$$

De KSL kon in de periode tussen de 8e en 16e week met voldoende precisie worden gemeten. De DBP kon vanaf de 12e week nauwkeurig worden vastgelegd. Verder werd vanaf het moment dat hartactie kon worden aangetoond de frequentie hiervan bepaald. Deze meting bestond uit het tellen van de hartslag van de foetus vanaf het realtime echobeeld. Voor de vergelijking van beide groepen is deze methodische beperking niet bezwaarlijk.

#### 4.4. Laboratoriumbepalingen

Het endocriene profiel van de jonge zwangerschap en het effect van Proluton-Depot<sup>R</sup> hierop werd vastgelegd door bepaling van zeventien verschillende componenten in het serum, met name eiwit- en steroidhormonen, naast enkele hormoon-bindende en zwangerschaps-specifieke eiwitten. Met uitzondering van de toegepaste immunoradiometrische assay (IRMA) voor AFP en de immunoenzymetrische (IEMA) bepalingen voor hCG en SP<sub>1</sub> waren alle overige methodieken radioimmunoassays (RIA). Voor elke serumconstituent werd per meetserie met behulp van bekende standaarddoseringen een dosis-responscurve opgesteld. Vervolgens werd op de verkregen curve voor de gemeten responses van de geanalyseerde serummonsters de bijbehorende dosishoeveelheden van de betreffende constituent afgelezen. Voor de RIA geldt, dat de responsvariabele (de hoeveelheid aan antilichaam gebonden radioactiviteit) afneemt naarmate de concentratie van de constituent toeneemt, terwijl in geval van de "sandwich" IRMA/IEMA technieken zowel de respons (de hoeveelheid aan de constituent gebonden gemerkt antilichaam) als de dosis gelijktijdig toenemen.

In de praktijk blijkt, dat de geautomatiseerde dataverwerking van RIA bepalingen efficiënt verloopt met computerprogrammatuur welke de standaarddosis-responscurven lineariseert door middel van logit-log transformatie (Feldman en Rodbard, 1971). Aangezien niet alle "sandwich" technieken een lineair dosis-responsverloop vertonen, werd voor de IRMA/IEMA bepalingen gekozen voor berekeningsmethoden gebaseerd op de zogenaamde "spline" functie (Marschner et al., 1974). De detectie van de respons bij de RIA en de IRMA technieken komt tot stand door middel van radioactiviteitsmeting. Daartoe wordt meestal het zwak radioactieve gamma-straling uitzendende <sup>125</sup>I radionuclide gekoppeld aan de te bepalen constituent of aan het toe te passen antiserum. Daarnaast wor-



den in geval van steroïdmetingen dikwijls (commerciële verkrijgbare) preparaten gebruikt waarin meerdere waterstofatomen van het steroïdmolecule zijn gesubstitueerd door het zwak  $\beta$ -straling uitzendende tritium ( $^3\text{H}$ ). Bij de IEMA bepalingen is de radioactieve merkstof vervangen door een enzym, waarvan de activiteit kan worden getest door toevoeging van een substraat, na afloop van de immunochemische reactie. De daaropvolgende colorimetrische bepaling van de kleurintensiteit levert de maatstaf op voor de hoeveelheid aanwezig enzym dat aan antilichaam is gekoppeld.

De specificiteit van een bepaling wordt aangegeven door het percentage kruisreactie, dat een andere dan de te bepalen component kan veroorza-

Tabel 4.1: De precisie van de toegepaste immunologische bepalingen, berekend uit de herhaalde meting van serumpools en geldend voor de gemiddelde waarden van duplo-metingen.

Naam bepaling	Dimensie	Gemiddelde concentratie	Aantal meet- series	Precisie (% VC)		
				Intra- assay	Inter- assay	Component between assay
hPL	mg/L	0.47	27	2.7	7.0	6.5
AFP	$\mu\text{g/L}$	84	17	3.7	5.8	4.4
PRL	mIU/L	1280	83	7.0	9.8	6.8
TSH	mIU/L	24	48	7.0	8.9	5.5
hCG	IU/L	298	40	3.3	6.3	5.3
vrije hCG B-subunit	IU/L	0.20	19	6.3	9.3	6.9
SP <sub>1</sub>	$\mu\text{g/L}$	100	22	2.0	6.3	5.9
TBG	nmol/L	715	18	1.8	5.4	5.1
T3	nmol/L	1.54	41	4.7	8.0	5.8
T4	nmol/L	99	42	4.7	7.3	5.6
FT4	pmol/L	21	29	7.0	8.3	2.7
Cortisol	$\mu\text{mol/L}$	0.38	92	3.2	6.3	5.4
DHEA	nmol/L	17	26	4.7	7.5	5.8
DHEAS	$\mu\text{mol/L}$	7.9	21	3.8	7.3	6.2
17-OHP	nmol/L	6.4	20	4.5	7.7	6.2
OE <sub>2</sub>	pmol/L	820	78	4.3	7.9	6.6
Progesteron	nmol/L	39	118	3.4	6.5	5.6

ken. De kruisreactie wordt berekend uit de verhouding van de concentraties van de met deze bepaling te meten component en de kruisreagerende stof, gemeten bij een relatieve respons van 0.5.

De sensitiviteit of gevoeligheid van een bepaling heeft betrekking op de minimaal detecteerbare hoeveelheid of concentratie van de te meten stof. Als maatstaf hiervoor wordt dikwijls de dosis gehanteerd, welke op de dosis-responscurve wordt afgelezen voor het eerste responspunt, dat significant van de nul-dosis verschilt.

Als maat voor de precisie van de diverse bepalingen werd met behulp van een dubbelzijdig variantie-analysemodel met vaste effecten en replicaten (Rodbard, 1974) de intra- en inter-assay variabiliteit berekend voor de herhaalde meting van een of meerdere serumpools in opeenvolgende meetseries van elke component. De berekende waarden voor de precisie en de bijbehorende gemiddelde concentraties van de betreffende serumpool, alsmede het aantal meetseries, zijn weergegeven in tabel 4.1.

#### Humaan placentair lactogeen

De bepaling van humaan placentair lactogeen (hPL) in serum werd uitgevoerd met de "IMMO PHASE HPL  $^{125}\text{I}$  Radioimmunoassay" afkomstig van Corning Medical Corning Glass Works (Medfield, MA, USA). Het principe van de bepaling berust op incubatie (15 min) van een bij konijnen opgewekt antiserum tegen hPL met  $^{125}\text{I}$  radioactief gemerkt hPL in aanwezigheid van hPL standaarden of de te onderzoeken patientensera. De dosis-responscurve wordt opgesteld met behulp van nul-standaard en doseringen van 1, 2, 4, 8 en 12 mg hPL/L. De scheiding van het aan antiserum gebonden en niet-gebonden hPL vindt plaats door centrifugatie (10 min bij 1400 x g) na incubatie (30 min) met een aan glaspartikels covalent gebonden tweede (anti-konijne-IgG) antiserum dat is gericht tegen het anti-hPL serum. Geen meetbare kruisreacties zijn aantoonbaar voor humaan groeihormoon (hGH), prolactine (PRL), thyroid stimulerend hormoon (TSH), humaan choriogonadotrofine (hCG), luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH).

De minimum detecteerbare dosis wordt gesteld op 0.05 mg hPL/L. De precisie van de bepaling werd onderzocht door het berekenen van de intra- en inter-assay variabiliteit van een serumpool zoals vermeld in tabel 4.1.

## Alfa-foetoproteïne

De concentraties van alfa-foetoproteïne (AFP) in serum werden gemeten met behulp van de "SPAC AFP" immunoradiometrische (IRMA) sandwich methode van Byk-Mallinckrodt (Dietzenbach, West Duitsland).

Het principe van de bepaling berust op de dubbelzijdige binding van het AFP aan twee antistoffen. Een antiserum is gefixeerd aan het oppervlak van de testbuizen ("coated tube"), terwijl het andere antiserum radioactief gemerkt is met  $^{125}\text{I}$ . Na incubatie (3 tot 5 uur) van patientensera en AFP standaarden (0, 3, 10, 30, 100 en 300  $\mu\text{g AFP/L}$ ) in de testbuizen wordt de vloeistof verwijderd en 16 tot 24 uur geïncubeerd met het  $^{125}\text{I}$ -gemerkte antiserum. Na afscheiding van de niet gebonden merkstof kan als maat voor de AFP concentratie de gebonden hoeveelheid radioactiviteit worden vastgesteld. De gevoeligheid van de bepaling is 3  $\mu\text{g AFP/L serum}$ . Er zijn geen aantoonbare kruisreacties met andere polypeptide hormonen. De precisie van de methode, uitgedrukt in intra- en inter-assay variatiecoëfficiënten, staat weergegeven in tabel 4.1.

## Prolactine

De bepaling van prolactine (PRL) in serum werd uitgevoerd met een specifieke, homologe radioimmunologische bepaling. De toegepaste reagentia waren een anti-PRL antiserum, dat werd opgewekt tegen humaan PRL bij konijnen (AB Kabi, Stockholm, Zweden), een humaan PRL preparaat (AB Kabi) dat radioactief werd gemerkt met  $^{125}\text{I}$ , en het eerste Internationale Referentie Preparaat voor hPRL (1st IRP-hPRL, MRC 75/504) waarmee de dosis-responslijn (bereik: 100-7500 mIU/L) werd opgesteld. Voor de scheiding van het aan antiserum gebonden en vrije radioactief gemerkte PRL na incubatie (20 uur bij kamertemperatuur) werd gebruik gemaakt van een aan een vaste drager gekoppeld tweede antilichaam ("double antibody solid phase" -DASP, Organon Teknika, Oss, Nederland). Daartoe wordt een anti-konijne IgG preparaat, dat is opgewekt bij schapen, gekoppeld aan een cellulose matrix.

Het meetsysteem vertoont geen kruisreacties met aanzienlijke doseringen van de IRP standaardpreparaten van LH, FSH, hCG, hPL, hGH en ACTH. De gevoeligheid van de bepaling lag bij 100 mIU/L. De precisie van de techniek in termen van intra- en inter-assay variabiliteit voor

de gemiddelde waarden van bepalingen in duplo voor een serumpool werd berekend en staat vermeld in tabel 4.1.

#### Thyroid stimulerend hormoon

De concentratie van thyroid stimulerend hormoon (TSH) in serum werd bepaald met een specifieke, heterologe radioimmunologische techniek. De toegepaste reagentia waren een bij konijnen opgewekt antiserum tegen varkens-TSH, een met  $^{125}\text{I}$  radioactief gemerkt gezuiverd humaan TSH preparaat (hTSH-NM08, immunopotentie 4 IU/mg) en de 1st IRP-hTSH (MRC 68/38) als standaard voor het opstellen van de dosis-responscurve (bereik: 2-60 mIU/L). Na incubatie (24 uur bij 20°C) werd de scheiding van antiserum-gebonden en vrij  $^{125}\text{I}$ -TSH uitgevoerd met DASP (zie beschrijving PRL).

De specificiteit van het meetsysteem is groot: er werden geen kruisreacties waargenomen met aanzienlijke doses van de IRP standaarden voor LH, FSH en hCG. De gevoeligheid van het TSH systeem bedroeg 2 mIU/L, terwijl de intra- en inter-assay variabiliteit voor de gemiddelde waarden van duplometingen voor een serumpool werd berekend (tabel 4.1).

#### Humaan choriogonadotrofine

Voor de bepaling van humaan choriogonadotrofine (hCG) in het serum werd gebruik gemaakt van de Tandem-E HCG ImmunoEnzyMetric Assay (IEMA) van Hybritech Europe S.A. (Luik, België). Deze vaste-fase, dubbelzijdige IEMA hanteert een nul-standaard en slechts één hCG standaard van 200 mIU/ml ("hCG-calibrator") voor het opstellen van de standaarddosis-responscurve, die blijkens een uitgevoerde controle met een reeks van hCG-concentraties, tot 400 IU/L volkomen lineair en identiek verloopt voor zowel de tweede Internationale Standaard (2nd IS, MRC 61/6) als het eerste Internationaal Referentie Preparaat (1st IRP-hCG, MRC 75/537) voor hCG. De hCG bevattende sera worden geïncubeerd (90 minuten bij 37°C) met een plastic bolletje (de vaste fase) waarvan het oppervlak is voorzien van een monoclonaal antilichaam dat in muizen werd opgewekt tegen hCG. Gelijktijdig wordt een met enzym (runder alkalisches fosfatase) gemerkt monoclonaal antilichaam toegevoegd. Ook dit monoclonale antilichaam werd in muizen tegen hCG opgewekt. Beide anti-

stoffen zijn echter gericht tegen unieke en wezenlijk verschillende antigene bindingsplaatsen op het hCG molecule en zijn bovendien ruimtelijk op verschillende plaatsen gelocaliseerd. Na vorming van het "sandwich" complex vaste-fase antilichaam/hCG/antilichaam-enzym wordt het plastic bolletje gewassen om de overmaat aan niet immunochemisch gebonden enzymgelabelde antistof te verwijderen. Tenslotte wordt door incubatie met enzymsubstraat en colorimetrische bepaling van de kleurintensiteit de enzymaktiviteit en daarmee de aanwezige hoeveelheid hCG bepaald.

De specificiteit van de bepaling is hoog vanwege de afwezigheid van kruisreactie met de vrije hCG B-subunit en met supra-fysiologische concentraties van LH, FSH en TSH. De minimum detecteerbare concentratie bedraagt 2.5 IU/L. De precisie in termen van intra- en inter-assay variabiliteit staat vermeld in tabel 4.1.

#### Humaan choriogonadotrofine, vrije B-subunit

De bepaling van de vrije hCG B-subunit in serum werd uitgevoerd met een specifieke, homologe radioimmunologische bepaling. De toegepaste reagentia waren een monoclonaal antilichaam, dat werd opgewekt tegen hooggezuiverd hCG B-subunit (Khazaeli et al, 1981), een hooggezuiverd hCGB preparaat dat radioactief werd gemerkt met  $^{125}\text{I}$  (Thomas et al, 1985) en het eerste Internationale Referentie Preparaat voor hCG B-subunit (1st IRP-hCGB, MRC 75/551) waarmee de dosis-responslijn (bereik: 0.05-2.8 IU 1st IRP-hCGB/L) werd opgesteld. Voor de scheiding van het aan antiserum gebonden en vrije radioactief gemerkte hCGB na incubatie (24 uur bij kamertemperatuur) werd gebruik gemaakt van een aan cellulose gekoppeld tweede anti-muize-antilichaam dat werd opgewekt bij de ezel (RD 73 Sac-Cel) en werd betrokken van The Wellcome Foundation Limited (Dartford, Engeland). Het meetsysteem vertoont een zeer geringe kruisreactie (kleiner dan 0.1%) met de IRP standaardpreparaten van LH, FSH en de 1st IS voor hLH B-subunit (MRC 78/556). Voor intact hCG werd een kruisreactie van slechts 0.23% aangetoond, zodat de ontwikkelde RIA techniek een hoge specificiteit voor de vrije B-subunit van hCG bezit. De gevoeligheid van de bepaling lag bij 0.05 IU/L. De precisie van de techniek in termen van intra- en inter-assay variabiliteit voor de gemiddelde waarden van bepalingen in duplo voor een serumpool werd berekend en staat vermeld in tabel 4.1.

### Zwangerschapsspecifiek B<sub>1</sub>-glycoproteïne

Het zwangerschapsspecifiek B<sub>1</sub>-glycoproteïne (SP<sub>1</sub>) werd bepaald met behulp van de Enzygnost-SP<sub>1</sub> bepaling van Behringwerke AG (Marburg, West Duitsland). Deze vaste-fase, dubbelzijdige IEMA techniek maakt gebruik van een bij geiten opgewekt anti-SP<sub>1</sub>-serum, dat zich in voldoende overmaat aan de wand van kunststof buizen bevindt. Tijdens de eerste incubatie (2 uur bij 20-25°C of 1.5 uur bij 37°C) worden het SP<sub>1</sub> van de standaarddoseringen (3-300 µg SP<sub>1</sub>/L) en de patientensera aan het oppervlak van de buiswand gefixeerd. Na wassen wordt in een tweede, identiek verlopende incubatie een overmaat van in konijnen opgewekt peroxidase-geconjugeerd SP<sub>1</sub>-antiserum toegevoegd voor het bezetten van de nog vrije antigene SP<sub>1</sub> determinanten. Na verwijdering en uitwassen van de overmaat enzym-geconjugeerde antilichamen wordt de gebonden enzymactiviteit gekwantificeerd door incubatie met waterstofperoxide en chromogeen substraat (o-fenyleendiamine dihydrochloride). Deze reactie dient door toevoeging van verdund zwavelzuur te worden gestopt. De kleurintensiteit is evenredig met de SP<sub>1</sub>-concentratie. De specificiteit van de bepaling is groot; er zijn geen kruisreacties aantoonbaar met LH, FSH en hCG. De minimum detecteerbare dosis is 0.3 µg SP<sub>1</sub>/L. De experimenteel bepaalde precisie wordt vermeld in tabel 4.1.

### Thyroxine bindend globuline

Voor de bepaling van het thyroxine bindend globuline (TBG) werd gebruik gemaakt van de GAMMADAB <sup>125</sup>I TBG "Radioimmunoassay" Kit van Clinical Assays/Travenol-Genentech Diagnostics (Cambridge, Mass, USA). Deze IRMA techniek is gebaseerd op de mogelijkheid van een TBG molecule om, naast het aangaan van een binding met een enkelvoudig thyroxine (T<sub>4</sub>) molecule, gewoonlijk zonder onderlinge interferentie eveneens aan anti-TBG serum te binden. Tijdens de eerste incubatie (10 minuten bij kamertemperatuur) wordt al het aanwezige TBG van standaarddoseringen (TBG blanco serum en vier standaarden van 104 tot 1040 nmol TBG/L serum) en te bepalen patientensera gebonden aan de overmaat bij schapen opgewekt anti-TBG serum. De gelijktijdige toevoeging van overmaat <sup>125</sup>I gelabeld T<sub>4</sub>, dat door zijn samenstelling een vast percentage vormt van het totale T<sub>4</sub> in de reactie, waarborgt een incor-

poratie van radioactiviteit in het T4-TBG-anti-TBG complex welke evenredig is aan de TBG concentratie. Precipitatie van het complex vindt plaats door toevoeging van een bij paarden opgewekt tweede antilichaam tegen schape-anti-TBG, gevolgd door decanteren en meten van de radioactiviteit. De sensitiviteit bedraagt 6.25 nmol/L. De specificiteit van de bepaling is hoog. De precisie staat vermeld in tabel 4.1.

### Trijodothyronine

De bepaling van trijodothyronine (T3) werd uitgevoerd met de GAMMACOAT  $^{125}\text{I}$  T3 Radioimmunoassay Kit van Clinical Assays/Travenol-Genentech Diagnostics (Cambridge, Mass, USA).

Deze RIA techniek maakt gebruik van een bij konijnen opgewekt anti-T3 serum, dat aan de buiswand is gecoat. Tijdens de enkelvoudige incubatie (1 uur bij 37°C) wordt een reeks van standaarden (T3 serum blanko en vijf T3 serum standaarden van 0.8-12.3 nmol/L) en de te bepalen patientensera samen met  $^{125}\text{I}$ -gelabeld T3 aan de GammaCoat buizen toegevoegd. Het "tracer-reagens" bevat bovendien voldoende 8-anilino-1-naftaleen sulfonzuur (ANS) om het T3 van de in serum aanwezige schildklierhormoon-bindende eiwitten te verdringen. Na decanteren worden de buizen in een gammaspectrometer geteld.

De gevoeligheid van de bepaling bedraagt 0.18 nmol T3/L. De specificiteit is hoog: de kruisreactie met T4 is minder dan 0.01%, De precisie staat vermeld in tabel 4.1.

### Totaal en vrij thyroxine

De bepaling van totaal thyroxine (T4) en vrij thyroxine (FT4) werden uitgevoerd met de  $^{125}\text{I}$  Free/Total T4 Radioimmunoassay Kit van Clinical Assays/Travenol-Genentech Diagnostics (Cambridge, Mass, USA).

De bepaling van totaal T4 verloopt identiek aan de reeds beschreven procedure voor T3. Dit omvat incubatie (45 minuten bij kamertemperatuur) van T4 serum standaarden (T4 blanco en vijf standaarden tussen 13 en 257 nmol T4/L serum) en patientensera in buizen die zijn gecoat met bij konijnen opgewekt anti-T4 serum. Tijdens deze incubatie is tevens  $^{125}\text{I}$  gemerkt T4 aanwezig, evenals voldoende ANS-salicylaat reagens voor het vrijmaken van alle T4 dat is gebonden aan serum-eiwitten. Na incubatie worden de buizen gedecanteerd en de antiserum-gebonden radioactiviteit geteld.

De bepaling van FT4 verloopt in twee incubatiestappen. Tijdens de pre-incubatie (20 minuten bij 37°C) wordt het aanwezige FT4 van serumstandaarden (blanco en vijf T4 standaarden variërend van 2.6 tot 65 pmol T4/L serum) en patientensera gebonden aan het anti-T4 serum, dat is gecoat aan de buiswand. Na decanteren en wassen met buffer wordt voor de tweede incubatie (60 minuten bij 37°C) aan dezelfde buis <sup>125</sup>I-gemerkt T4 toegevoegd. Na afloop worden de buizen gedecanteerd en de aanwezige radioactiviteit geteld.

De kruisreactie van het systeem bedraagt 2.3% en 5.6% voor respectievelijk D-T3 en L-T3. Voor di- en monojodothyronine is dit percentage kleiner dan 0.1%. De sensitiviteit van de bepaling is voor T4 2.6 nmol/L, en voor FT4 2.6 pmol/L. De precisie van beide bepalingen staat vermeld in tabel 4.1.

### Cortisol

De concentraties van cortisol in serum werden bepaald met behulp van de GAMMACOAT <sup>125</sup>I Cortisol Radioimmunoassay Kit van Clinical Assays/Travenol-Genentech Diagnostics (Cambridge, Mass, USA). Cortisolstandaarden (nul-standaard en vijf standaarden tussen 55 en 1655 nmol cortisol/L serum) en patientensera worden tezamen met <sup>125</sup>I gemerkt cortisol waaraan ANS (zie beschrijving T3) is toegevoegd gedurende 45 minuten bij 37°C geïncubeerd in buizen die zijn gecoat met bij konijnen opgewekt anti-cortisol serum. Na incubatie worden de buizen gedecanteerd en in een gammaspectrometer geteld.

De gevoeligheid van de bepaling is 6.9 nmol cortisol/L serum. De kruisreactie van andere corticosteroïden evenals van progesteron en 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron bedraagt minder dan 0.1%. De precisie van de bepaling wordt vermeld in tabel 4.1.

### Dehydroepiandrosteron en dehydroepiandrosteronsulfaat

De radioimmunologische bepalingen van dehydroepiandrosteron (DHEA) en dehydroepiandrosteronsulfaat (DHEAS) werden ontwikkeld met behulp van antisera, die respectievelijk werden opgewekt bij konijnen tegen 15 $\alpha$ -carboxyethylmercapto-DHEA-BSA en bij schapen tegen DHEA-3 $\beta$ -monohemisuccinaat-HSA (humaan serum albumine). De antisera werden betrokken van Radioassay Systems Laboratories, Carson, Ca, USA. Naast de beide



steroïdstandaarden (Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo, USA) werd van slechts één radioactief gemarkeerd preparaat (1,2,6,7-<sup>3</sup>H -DHEA, Amersham International plc, Amersham, Engeland) gebruik gemaakt. Vanwege de hoge fysiologische concentraties van DHEAS in het serum kan dit steroïd rechtstreeks hierin worden gemeten. De bepaling van DHEA vereist daarentegen extractie van het serummonster met diëthylether en als gevolg daarvan de vaststelling van de procedurele verliezen. Na incubatie (18 uur bij 4°C) worden de scheidingen van gebonden en vrije radioactiviteit uitgevoerd volgens de "dextran coated charcoal" (DCC) methode en de aan antiserum gebonden tritiumlabel in een beta-spectrometer geteld. De dosis-responsreeksen voor beide bepalingen omvatten naast nul-dosis en aspecifieke bindingsdoseringen acht standaardpunten tussen 0.014 en 2.0 pmol DHEA per buis. De specificiteit van beide systemen is hoog zoals blijkt uit de lage kruisreacties van DHEAS (0.33%), androsteendion (0.22%) en een aantal androgenen, corticoiden, progestagenen en oestrogenen (steeds minder dan 0.03%) in het DHEA systeem. De kruisreacties van deze steroïden in de RIA voor DHEAS waren eveneens zeer laag (minder dan 0.2%), met uitzondering van het DHEA (73%) hetgeen echter geen invloed op de meting van DHEAS heeft vanwege de fysiologisch aanwezige concentratiegradiënt tussen beide steroïden: DHEA/DHEAS minder dan 0.001. De ondergrens van de bepalingen werden vastgesteld op 0.1 nmol DHEA/L en op 0.4 µmol DHEAS/L serum. De berekende precisie staat vermeld in tabel 4.1.

#### 17alfa-hydroxyprogesteron

De radioimmunologische bepaling van 17alfa-hydroxyprogesteron (17-OHP) in het serum werd ontwikkeld met een bij konijnen opgewekt antiserum tegen 17-OHP-7-alfa-carboxyethylthioether-BSA (Radioassay Systems Laboratories, Carson, Ca, USA), tritium-gemarkeerd 17-OHP (Amersham International plc, Amersham, Engeland) en standaard 17-OHP (Sigma Chemical Company, St. Louis, Mo, USA). Serum werd geëxtraheerd met diëthylether en het daarin aanwezige 17-OHP werd gezuiverd en geïsoleerd door middel van kolomchromatografie over Sephadex LH20 (Pharmacia Fine Chemicals AB, Uppsala, Zweden). Na incubatie (18 uur bij 4°C) werd de vrije en gebonden radioactiviteit gescheiden door toepassing van DCC. De dosis-responsreeks omvatte acht standaarddoseringen (0.025-3.0 pmol 17-OHP per buis) naast nul- en aspecifieke bindingsdoseringen.

De specificiteit van de RIA is hoog zoals blijkt uit de lage kruisreacties met progesteron (0.4%), 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolon (1.1%), overige progestagenen (inclusief het 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronacpronaat), androgenen en oestrogenen (alle minder dan 0.01%). De ondergrens van de bepaling wordt gesteld op 0.5 nmol 17-OHP/L serum. De precisie van de methode werd berekend en staat vermeld in tabel 4.1.

#### Oestradiol en Progesteron

De RIAs van oestradiol (OE<sub>2</sub>) en progesteron (P) werden eerder beschreven door Thomas et al. (1977). Deze bepalingen maken gebruik van bij konijnen opgewekte antisera tegen respectievelijk OE<sub>2</sub>-6-(o-carboxymethyloxime)-BSA en 11- $\alpha$ -hydroxyprogesteron-hemisuccinaat-BSA, getritiëerde steroïden (2,4,6,7-<sup>3</sup>H-OE<sub>2</sub> en 1,2,6,7-<sup>3</sup>H-progesteron geleverd door Amersham International plc, Amersham, Engeland) en OE<sub>2</sub> en progesteron-standaarden (Sigma Chemical Corporation, St. Louis, Mo, USA). Na extractie met diëthylether (OE<sub>2</sub>) of n-hexaan (progesteron) en vaststelling van de procedurele verliezen werd geïncubeerd (18 uur bij 4°C) en met behulp van DCC de bound/free-scheiding uitgevoerd.

De specificiteit van deze bepalingen is hoog; in het OE<sub>2</sub>-systeem zijn de kruisreacties met andere oestrogenen minder dan 1% (oestron 1%; 17 $\alpha$ -OE<sub>2</sub> 0.6%, oestriol 0.5%) en kleiner dan 0.01% met alle overige geteste C-19 en C-21 steroïden. De kruisreacties van 17-OHP (0.8%) en 20 $\alpha$ -OHP (0.4%) zijn laag in de RIA voor progesteron, evenals voor de overige geteste oestrogenen, androgenen en progestagenen, inclusief het 17-OHP-C (veel minder dan 0.1%).

De ondergrenzen van beide bepalingen werden gesteld op 35 pmol OE<sub>2</sub>/L en op 0.1 nmol progesteron/L serum. De precisie van beide systemen wordt vermeld in tabel 4.1.

#### 4.5. Statistische bewerkingen

##### A. Het vergelijken van twee groepen responscurven gedurende de toedieningsperiode van Proluton-Depot<sup>R</sup> met behulp van de toets van Koziol

De toets (Koziol et al., 1981) geeft een verdelingsvrije procedure voor het vergelijken van groepen responscurven (bijvoorbeeld het verloop van hormonale parameters tijdens de zwangerschap). Deze toets kan

ook bij onvolledige observaties worden gehanteerd (bijvoorbeeld wanneer in de onderzoeksperiode enkele echografische gegevens ontbreken) en in gevallen waarin een parametrische toets minder geschikt is, zoals bij concentraties van serumcomponenten. Bij serumcomponenten is meestal sprake van scheve verdelingen, ongelijke spreidingen of gecensureerde waarnemingen met een vast censureringspunt (bijvoorbeeld de gevoeligheidsdrempel van een bepaling).

Stel voor een zekere onderzochte de  $k$  achtereenvolgende waarnemings-tijdstippen (steeds hetzelfde voor elke onderzochte)  $t_1, t_2, \dots, t_k$ , de responsvariabele  $X$  en  $x_1, x_2, \dots, x_k$  de met  $t_1, t_2, \dots, t_k$  corresponderende responses. De verzameling puntenparen  $(t_1, x_1), (t_2, x_2), \dots, (t_k, x_k)$  wordt de responscurve genoemd.

Bijvoorbeeld in de onderhavige studie  $k=5$ ,  $t_1=8$ ,  $t_2=9$ ,  $t_3=10$ ,  $t_4=11$ ,  $t_5=12$  weken zwangerschap (MA);  $X$  = hormoonconcentratie in het serum en  $x_1$  = de gemeten hormoonconcentratie in het serum in week 8,  $x_2$  in week 9 etc. tot en met  $x_5$ .

De nulhypothese ( $H_0$ ) dat de  $k$ -variate simultane verdeling van de geordende  $X$ -responses  $(x_1, x_2, \dots, x_k)$  dezelfde is voor de Proluton-groep als voor de placebogroep wordt getoetst. Dit houdt in dat voor elk van de tijdstippen  $t_1, t_2, \dots, t_k$  de marginale verdeling van de responsvariabelen in beide groepen dezelfde is. Deze nulhypothese wordt getoetst tegen zogeheten verschuivingsalternatieven ( $H_1$ ) waarbij, voor elk tijdstip waarop de verdeling in de Prolutongroep verschoven mocht zijn ten opzichte van de placebogroep, de verschuiving steeds in dezelfde richting plaatsvindt.

Meer over de achtergrond van dit type statistische procedures, alsmede een alternatieve toetsingsmethode, staat elders beschreven (Doesburg en Lemmens, 1980).

## B. Het vergelijken van de verschillen in serumconcentratie in de periode volgend op de toediening van Proluton-Depot<sup>R</sup>

Teneinde te onderzoeken of de verandering in serumconcentratie over de periode 12 - 14 weken c.q. 14 - 16 weken voor beide groepen dezelfde is, is gebruik gemaakt van de Wilcoxontoets voor twee steekproeven toegepast op het verschil in serum concentraties tussen het begin en einde van de betreffende periode.

### C. Het opstellen van referentiegrenzen

Onder referentiegrenzen voor een zekere variabele wordt in dit onderzoek verstaan het 5e percentiel (P5) en 95e percentiel (P95) van de verdeling van waarden van deze variabele over een, aan de hand van selectiecriteria, gedefinieerde homogene populatie van individuen. Deze populatie bestaat uit zwangeren met een verhoogde kans op een spontane abortus, waarbij sprake is van een eenlingzwangerschap, welke niet in een miskraam eindigde. Schattingen voor deze referentiegrenzen, aangeduid met  $\hat{P}_5$  en  $\hat{P}_{95}$ , worden berekend aan de hand van een aselechte steekproef getrokken uit de betreffende populatie. Bij de berekening van de referentiegrenzen wordt uitgegaan van een lognormale verdeling voor serumcomponenten en een normale verdeling voor echografische parameters over de individuen in de beschouwde populatie. Een onderbouwing van de keuze voor het lognormale model bij serumcomponenten werd elders beschreven (Kletzky et al., 1975; Exalto, 1979; Doesburg en Lemmens, 1984; Lamers et al., 1985). Voor de precieze beschrijving van de schattingen voor de referentiegrenzen kan naar Doesburg en Lemmens (1984) worden verwezen.

Voor elk meettijdstip worden de schattingen van de referentiegrenzen berekend, waarna het referentiegebied over de betreffende periode van de zwangerschap in een figuur kan worden ingetekend. Vervolgens kan het verloop van gemeten parameters bij casus niet behorend tot de referentiegroep, zoals tweelingzwangerschappen of zwangerschappen eindigend in een spontane abortus, in deze figuren met referentiegrenzen worden weergegeven.

### D. Correlatieberekeningen

De correlatiecoëfficiënt ( $r$ ) tussen twee variabelen op een zeker tijdstip voor een gespecificeerde groep van patienten wordt berekend volgens Pearson (standaard- of productmomentcorrelatiecoëfficiënt), waarbij in het geval van serumcomponenten de logaritme van de waarde voor elk van beide variabelen is gehanteerd. Met behulp van standaardprocedures ( $t$ -statistics) wordt de berekende steekproefcorrelatiecoëfficiënt op zijn significantie (afwijkend van nul) getoetst.

## E. De figuren waarin het verloop van de gemiddelde waarde van de geme- ten parameters is aangegeven

Het ligt voor de hand het verloop van de waarde van een zekere variabele in de zwangerschap grafisch te willen weergeven. In overeenstemming met de voorgaand beschreven statistische bewerkingen, kunnen de veranderingen van de serumparameters door het verloop van de mediane waarde (P50) in de zwangerschap worden geïllustreerd. Voor de serumcomponenten kan de schatting van de mediane waarde worden gemaakt uitgaande van een lognormale verdeling. In de figuren kan tevens het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor de P50 worden aangegeven.

Echter in de literatuur blijkt dat voor dit soort grafische illustraties bijna altijd gebruik wordt gemaakt van de gemiddelde waarde met daaromheen afgezet een interval van  $\pm 1$  of  $\pm 2$  maal de standaardfout van de gemiddelde waarde (mean  $\pm 1$  of  $\pm 2$  SEM). Omwille van de beperking van het aantal figuren moest worden gekozen voor een grafische weergave ofwel conform de uitgevoerde statistische bewerkingen, ofwel conform de literatuur. Er werd gekozen voor het laatste, waarbij in de figuren mean  $\pm 2$  SEM werd aangegeven, om de visuele interpretatie van de figuren voor wat betreft verschil tussen Proluton- en placebogroep in overeenstemming te laten zijn met de resultaten van de ad A uitgevoerde vergelijking.

(Het steekproefgemiddelde  $\pm 2$  SEM is een 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het populatie gemiddelde in geval van een normale (= Gausse) verdeling. Deze figuren geven dan een betrouwbare indruk over het verloop van het populatiegemiddelde in de tijd. Serumcomponenten kunnen echter beter door een lognormale verdeling dan door een normale verdeling worden beschreven. Bij de lognormale verdeling is deze interpretatie van mean  $\pm 2$  SEM evenwel minder valide).

De wijze waarop de verandering in de serumspiegels tijdens de zwangerschap verloopt zal door deze figuren goed worden geïllustreerd. Het niveau van de gemiddelde serumspiegel op een bepaald tijdstip in de zwangerschap zal als regel hoger liggen dan het niveau van de mediane (P50) serumspiegel.

Voor de echografische gegevens lijkt de onderstelling met betrekking tot de normale verdeling van de gemeten parameters gewettigd, gezien de ervaring in deze met betrekking tot antropometrische data. Dit werd evenwel niet nader onderzocht gezien de secundaire aard van dit probleem in het onderhavige onderzoek.

Bij de in het voorgaande beschreven statistische toetsen wordt het resultaat van de toetsing (statistisch) significant genoemd indien de overschrijdingskans (p-waarde) van de berekende toetsgrootte kleiner is dan of gelijk is aan 0.05.

#### 4.6. Ethische aspecten

Een dubbelblind opgezette studie is in wetenschappelijk opzicht een van de meest geëigende vormen om de effecten en de klinische bruikbaarheid van een bepaald middel te onderzoeken. Het verrichten van een dubbelblind onderzoek tijdens de zwangerschap heeft specifieke ethische aspecten. Op de eerste plaats moet voldoende vaststaan, dat het te toetsen middel veilig is, zowel voor de zwangere als voor het ongeboren kind. Verder geldt voor elke dubbelblind opgezette studie, dat de ene helft van de onderzoeksgroep een middel krijgt toegediend, waarvan de werking nog niet vaststaat, terwijl de andere helft van de groep patiënten een mogelijk werkzaam middel wordt onthouden.

In de meeste grote ziekenhuizen functioneren sinds enkele jaren toetsingscommissies. Deze hebben onder meer tot taak onderzoeksprotocollen op hun ethische en wetenschappelijke waarde te toetsen (Deeladvies Centrale Raad voor de Volksgezondheid, 1982).

Een onderzoek in het eerste trimester van de zwangerschap, waarbij middelen met een hormonale werking worden onderzocht, dient uiteraard aan de commissie ethiek of de Commissie Experimenteel Onderzoek Op Mensen (CEOOM) ter beoordeling worden voorgelegd. Echter ten tijde van de start van het onderzoek (maart 1979), waren deze commissies in beide ziekenhuizen, waar de studie werd verricht, nog niet geïnstalleerd. Derhalve kon destijds haar goedkeuring niet worden gevraagd. Echter de projectgroep welke het onderzoek leidde heeft ruim aandacht geschonken aan de ethische toelaatbaarheid van het onderzoek. Een belangrijke overweging was dat het onderzoek geen experimenteel karakter heeft. Het 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteroncapronaat is een in Nederland geregistreerd farmaceutisch specialité, dat is afgeleid van een in de humane fysiologie voorkomend hormoon. Habituele en dreigende abortus zijn geregistreerde indicaties voor toediening van 17-OHP-C tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In een volgend hoofdstuk zal het 17-OHP-C worden besproken.

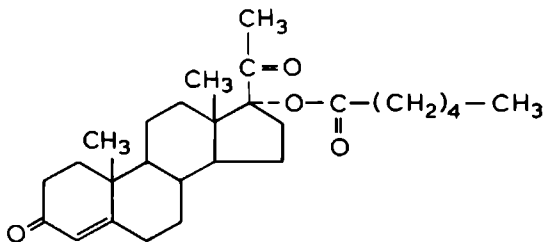
Aan de geselecteerde patiënten werd het doel van het onderzoek uitge-

legd, waarbij van schriftelijke informatie gebruik werd gemaakt (zie appendix). Hierna werd mondeling toestemming van de patient verkregen, zodat sprake was van "informed consent".

Wij zijn ons bewust geweest van de ethische implicaties van dit onderzoek en hebben die afgewogen tegen de argumenten welke het opgezette onderzoek rechtvaardigen. Het onderzoek kan er toe bijdragen dat meer inzicht wordt verkregen omtrent de door toediening van 17-OHP-C teweeg gebrachte effecten tijdens de zwangerschap. Hierdoor is het wellicht mogelijk betere diagnostische criteria te formuleren, zodat deze behandeling gericht wordt toegepast bij patienten die dit behoeven en bovendien kan worden voorkomen dat patienten onnodig tijdens de zwangerschap met hormonale stoffen zullen worden behandeld.

HET 17ALFA-HYDROXYPROGESTERONCAPRONAAT5.1. Samenstelling en structuurformule

Het 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat (17-OHP-C) is in Nederland verkrijgbaar onder de naam Proluton-Depot<sup>R</sup> (Schering AG, Berlijn). Het product ontstaat na verestering van 17-OHP met capronzuur (C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>COOH). De stof wordt opgelost in ricinusolie, waaraan benzyl benzoaat is toegevoegd (Düsterberg, 1980). Per milliliter bevat de oplossing 250 mg 17-OHP-C. Figuur 5.1 geeft de structuurformule van 17-OHP-C.



Figuur 5.1: De structuurformule van 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat

Het 17-OHP-C werd voor het eerst door Junkmann in 1954 gesynthetiseerd (overzicht: Reifenstein, 1957).

5.2. Farmacokinetiek

De farmacokinetische gegevens betreffende 17-OHP-C zijn schaars. Het 17-OHP-C is bestemd voor intramusculaire toediening. Het is gebleken dat stoffen, welke intramusculair moeten worden toegediend, vaak in het vetweefsel terecht komen. Dit is met name het geval bij vrouwen (Cockshott et al., 1982). Het vetweefsel kan hierdoor als een depot gaan werken.



Het 17-OHP blijkt een veel geringere biologische activiteit te hebben dan het 17-OHP-C (Davis en Wied, 1955; overzicht: Reifenstein, 1957). Dit pleit ertegen dat het 17-OHP-C ter plaatse van de injectie wordt verzeept waardoor het vrije 17-OHP en het capronzuur wordt gevormd. Het is waarschijnlijk dat de intacte ester wordt getransporteerd naar de weefsels waar de biologische activiteit wordt ontplooid (overzicht: Reifenstein, 1957).

Het is mogelijk dat hoge spiegels 17-OHP leiden tot een afname van de omzetting van progesteron in 17-OHP, waardoor indirect de progesteronspiegels worden verhoogd (Pulkkinen, 1982). Toediening van 17-OHP-C leidde niet tot verandering in de pregnaandioluitscheiding (Langecker, 1955). Na intramusculaire toediening van 17-OHP-C bleef de pregnaandioluitscheiding in de urine bij niet-zwangeren gelijk of nam af. Daarentegen werd bij een zwangere een toename van de pregnaandioluitscheiding in de urine vastgesteld (Langecker, 1955). Twee mannelijke proefpersonen kregen 500 mg radioactief ( $^{14}\text{C}$ ) gemerkt 17-OHP-C intramusculair toegediend. Het bleek dat van de toegediende radioactiviteit 67% in de faeces en 18% in de urine werd uitgescheiden. De berekende halfwaardetijd ( $\pm 1$  SD) bedroeg in de faeces gemiddeld  $6.5 \pm 0.2$  dagen, in de urine  $5.8 \pm 0.4$  dag. Na ongeveer drie tot vier weken was het depot uitgeput (Düsterberg, 1980).

### 5.3. Biologische eigenschappen

Er kunnen diverse testen worden gebruikt om de biologische werking van de verschillende progestagenen te vergelijken (Overbeek, 1968). De meest bekende is de Claubergtest, waarbij het effect van progestagenen op het histologisch beeld van het endometrium bij het konijn wordt onderzocht. Het 17-OHP heeft geen biologische activiteit van betekenis, noch als progestageen, noch als androgeen. De Claubergtest toonde aan dat het 17-OHP-C tweemaal sterker en drie tot vier maal langer werkt dan progesteron en dertig maal sterker en vijf maal langer dan het vrij 17-OHP (overzicht: Reifenstein, 1957).

Wanneer 17-OHP-C (375 - 500 mg) intramusculair bij de mens wordt toegediend kunnen er veranderingen in het vaginazijwandafstrijkje optreden (Boschann, 1955). Dit effect is - evenals het thermogeen effect dat binnen 24 uur optreedt - vergelijkbaar met het effect van progesteron (Cohen et al., 1956). Voor een optimale werking op het endome-

trium bij de mens is een voldoende (endogene) oestrogene activiteit noodzakelijk (Davis en Wied, 1955; Boschann, 1955). Indien aan deze voorwaarde wordt voldaan, wordt circa tien dagen na een intramusculaire injectie met 17-OHP-C (375 - 500 mg) een onttrekkingsbloeding verkregen (Cohen et al., 1956). Bij toediening van een vergelijkbare dosis progesteron treedt reeds eerder een onttrekkingsbloeding op (Davis en Wied, 1955; overzicht: Reifenstein, 1957). Het verschil in respons tussen 17-OHP en haar capronzure ester kan niet worden verklaard (Hall, 1957).

Bij vier gezonde vrouwelijke proefpersonen werden de progesteronspiegels tijdens de luteale fase na intramusculaire injectie van 500 mg 17-OHP-C vergeleken met de spiegels in controlecycli. Er bestond een grote individuele variatie. De progesteronspiegels waren verlaagd, doch de duur van de progesteronsecretie in de luteale fase was niet verkort. De menstruatie werd een tot vier dagen uitgesteld (Johansson, 1973; Aksel en Jones, 1974).

Bij twee zwangeren werd geen verandering van progesteronspiegels na injectie van 500 mg 17-OHP-C waargenomen (Johansson, 1973).

Tenslotte blijkt het 17-OHP een grote affiniteit te hebben tot het corticosteroïd bindend globuline, waardoor de spiegel van het vrij cortisol kan worden verhoogd (de Moor et al., 1963).

#### 5.4. Indicaties en contraïndicatie

Door de fabrikant wordt als indicatie voor 17-OHP-C genoemd: habituele en dreigende abortus, infertiliteit door corpus luteum insufficiëntie, primaire en secundaire amenorrhoe, hypoplasia uteri (Repertorium Farmaceutische Specialités, 1985).

Mits een amenorrhoe niet berust op bijvoorbeeld een zwangerschap of afwezigheid van de uterus, zal Proluton-Depot<sup>R</sup> in combinatie met (endogene of exogene) oestrogenen een cyclusherstel kunnen geven. Voor de overige indicaties hebben wij in de literatuur geen overtuigende argumenten gevonden.

Herpes gestationis in de anamnese wordt als een contraïndicatie voor het gebruik van 17-OHP-C genoemd, omdat er aanwijzingen zijn dat een recidief kan optreden bij gebruik van gestagenen en orale contraceptiva (Morgan, 1968; Ranneberg en Holzmänn, 1970).

### 5.5. Bijwerkingen

In een voorafgaand hoofdstuk werden de teratogene aspecten van progestagenen besproken. In de literatuur zijn enkele casuïstische mededelingen verschenen, waarin het optreden van aangeboren afwijkingen in verband wordt gebracht met het gebruik van 17-OHP-C. Het betreft een geval van hypospadie, waarbij na de negende week werd gestart met 17-OHP-C (Aarskog, 1979) en een geval met ernstige masculinisaatieverschijnselen na toediening van 17-OHP-C tussen de 13e en 20e week van de zwangerschap (Cope en Emelife, 1965). De toediening van 17-OHP-C (250 mg per week gedurende 12 weken) vanaf de achtste week van de zwangerschap werd ook door andere auteurs in verband gebracht met het ontstaan van clitorisvergroting en stenose van de urethra bij de foetus (Evans et al., 1980). De moeder van een prematuur geboren jongetje met een onduidelijk uitwendig geslacht was in het eerste trimester gedurende zes weken met 17-OHP-C behandeld (Evans et al., 1980). Tenslotte werd een meisje met een maligne bijniertumor beschreven; haar moeder had vanaf de 2e tot de 11e week van de zwangerschap Proluton-Depot<sup>R</sup> (500 mg per week) gebruikt (Mann et al., 1983). Daarentegen was slechts één van de 19 kinderen met aangeboren cardiovasculaire afwijkingen bij gebruik van geslachtshormonen door de moeder, in utero aan 17-OHP-C blootgesteld (Heinonen et al., 1977). In studies met controlegroepen, waarin de klinische waarde van 17-OHP-C werd onderzocht, bleek geen verhoogd aantal aangeboren afwijkingen in de indexgroep voor te komen (LeVine, 1964; Tognoni et al., 1980; Varma en Morsman, 1982). In prospectieve studies konden evenmin aanwijzingen voor een teratogeen effect van 17-OHP-C worden gevonden (Michaelis et al., 1983; Katz et al., 1985).

Er is weinig bekend over de effecten van 17-OHP-C toediening op lange termijn. Intrauteriene blootstelling aan 17-OHP-C bleek bij mannelijke adolescenten geen invloed te hebben op het psychosexueel gedrag en de seksuele identiteit (Kester, 1984).

Het preparaat heeft geen anabole of androgene werking en wordt, ook in hoge doses, goed verdragen (overzicht: Reifstein, 1957). Sporadisch wordt melding gemaakt van het tijdelijk optreden van acne en milde urticariële reacties tijdens het gebruik van 17-OHP-C (Cohen et al., 1956).

## 5.6. Dosering

Voor de dosering van 17-OHP-C zijn in de literatuur geen gefundeerde richtlijnen voorhanden. De aanbevolen dosering varieert, afhankelijk van de indicatie, van 500 mg i.m. per dag bij dreigende abortus tot 250 mg per week bij habituele abortus.

Bij de behandeling van amenorrhoe en hypoplasia uteri wordt door de fabrikant een met oestrogenen gecombineerde behandeling geadviseerd.

RESULTATEN6.1. Algemene gegevens

In de onderzoeksperiode werden 72 patiënten (48 uit het St. Radboud-ziekenhuis te Nijmegen, 24 uit het St. Josephziekenhuis te Eindhoven) op basis van de gestelde selectiecriteria uitgenodigd voor deelname aan het onderzoek.

Bij de uitwerking van de resultaten werden alleen die patiënten in de studie opgenomen bij wie echoscopisch een embryo met hartactie kon worden aangetoond. Om die reden werden de resultaten van vijf patiënten niet in de analyses betrokken (patient nr 05, 11, 32, 46, 47). Een patient (nr 48) weigerde deelname aan het project. Twee patiënten (nr 01, 54) werden niet in de uitwerking van de resultaten betrokken, omdat zij achteraf niet aan de gestelde criteria bleken te voldoen. Tenslotte werden de gegevens van een patient (nr 26) niet verwerkt, omdat deze patient slechts één injectie Proluton-Depot<sup>R</sup> had gekregen.

Tabel 6.1: Patiëntenbestand ingedeeld naar indicatiegroepen

Alleen ovulatieinductie	24
Alleen langdurige infertiliteit	9*
Alleen twee of meer abortus in anamnese	4
Ovulatieinductie en langdurige infertiliteit	19
Ovulatieinductie en twee of meer abortus in anamnese	4
Langdurige infertiliteit en twee of meer abortus in anamnese	3
Totaal	63

\*De groep langdurige infertiliteit omvat zes patiënten met een primaire infertiliteit (gemiddelde duur 34 maanden, minimum 13 maanden, maximum 80 maanden) en drie patiënten met een secundaire infertiliteit (gemiddelde duur 27 maanden, minimum 20, maximum 36 maanden).

Tabel 6.1 toont de verdeling van patiënten over de verschillende indicatiegroepen.

Tabel 6.2 geeft enkele algemene gegevens van de patiënten op het moment van opname in het onderzoek.

De groep patiënten die 17-OHP-C kregen toegediend zal "Prolutongroep" worden genoemd; de andere patiënten vormen de "placebogroep".

Tabel 6.2: Algemene patientengegevens

	N	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Prolutongroep					
leeftijd (jr)	32	28	3	23	34
lengte (cm)	27	164	6	150	175
gewicht (kg)	32	61	11	50	96
Placebogroep					
leeftijd (jr)	31	28	4	23	39
lengte (cm)	24	167	7	153	180
gewicht (kg)	31	63	10	47	99

Veel patiënten kregen een vorm van ovulatieinductie in de cyclus waarin de zwangerschap optrad. Tabel 6.3 geeft een overzicht van de gebruikte ovulatieinductiemiddelen.

Tabel 6.3: Verdeling van patiënten naar ovulatieinductiemiddelen

	Prolutongroep	Placebogroep
Clomifeencitraat	6	8
Clomifeencitraat en combinaties	5	3
hMG	0	1
hMG en combinaties	4	3
Tamoxifen	5	1
Tamoxifen en combinaties	1	2
Epimestrol	3	3
Bromocriptine	0	2
Geen ovulatieinductie	8	8
Totaal	32	31

## 6.2. Klinische gegevens

Tabel 6.4 geeft een overzicht van het beloop van de zwangerschap in beide groepen.

Tabel 6.4: Het beloop van de zwangerschap

	Prolutongroep	Placebogroep	Totaal
Voldragen eenlingzwangerschappen	27	27	54
Gemellizwangerschappen	3	3	6
Spontane abortus	2	1	3
Totaal	32	31	63

Het aantal spontane abortus in onze studie was relatief laag. 69 patienten die aan de selectiecriteria voldeden, stemden toe in deelname aan het onderzoek. Er traden 8 spontane abortus op (5x een "blighted ovum", 3x een "missed abortion"). Het abortuspercentage bedroeg derhalve 11.6% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 5.1-21.6%). Dit is lager dan op basis van de gestelde selectiecriteria kon worden verwacht. Het is echter mogelijk dat een aantal patienten die aan de selectiecriteria voldeden vóór het opnemingsgesprek aborteerden en derhalve niet in het onderzoek werden opgenomen. Het percentage abortus na aangetoond embryonaal leven bedroeg 4.7% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1.0-13.1%). In de literatuur varieert dit percentage van 2.1% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1.5-2.7%, Gilmore en McNay, 1985) tot 3.3% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1.5-6.2%, Christiaens en Stoutenbeek, 1984).

De klinische gegevens van patienten met een eenlinggraviditeit, die niet in een spontane abortus eindigde, worden in het appendix gepresenteerd. Belangrijk geachte gegevens betreffende de anamnese zullen worden vermeld. Buiten de genoemde bijzonderheden leed niemand van de patienten aan stoornissen, welke redelijkerwijs de uitkomsten van het onderzoek zouden kunnen beïnvloeden.

Lever- en nierfunctiestoornissen werden geacht afwezig te zijn indien de waarden voor de transaminasen en/of het gamma-glutamyltransferase

en het kreatininegehalte in het serum binnen het referentiegebied lagen, zoals bij alle patiënten het geval was.

Twee patiënten in de Prolutongroep (nrs 36 en 55) en drie patiënten in de placebogroep (nrs 24, 49 en 50) hadden voor het einde van de 16e week gedurende één of enkele dagen vaginaal bloedverlies. Deze vijf zwangerschappen zijn verder ongestoord verlopen en à terme geëindigd in de geboorte van een normaal ontwikkeld kind. Bij één van deze patiënten (nr 49) was sprake van een uterusanomalie. In de Proluton- en placebogroep waren geen verschillen in het voorkomen van toxicoseverschijnselen (gedefinieerd als: tenminste tweemaal een albuminurie meer dan 150 mg/24 uur en/of tenminste tweemaal een diastolische bloeddruk van meer dan 85 mmHg en/of een gewichtstoename van meer dan 500 gram/week gemiddeld over 4 weken). Het aantal medicamenteuze, intraveneuze weeënremmingen en het aantal chemische inleidingen van de baring was in beide groepen gelijk.

De geslachtsverdeling van de kinderen in de Proluton- en placebogroep wordt in tabel 6.5 weergegeven.

Tabel 6.5: Geslachtsverdeling van de kinderen bij de eenlingzwangerschappen

	Mannelijk	Vrouwelijk	Totaal
Prolutongroep	18	9	27
Placebogroep	11	16	27
Totaal	29 (53%)	25 (47%)	54 (100%)

Tabel 6.6: Zwangerschapsduur en geboortegewichten bij de eenlinggraviditeiten

	N	$\bar{x}$	SD	Min	Max
Prolutongroep					
zwangerschapsduur (weken)	27	39	3	30	43
geboortegewicht (gram)	27	3183	569	1330	4040
Placebogroep					
zwangerschapsduur (weken)	27	39	3	32	42
geboortegewicht (gram)	27	2940	705	1085	4070



In tabel 6.6 worden voor de eenlinggraviditeiten de zwangerschapsduur en de geboortegewichten in beide groepen met elkaar vergeleken.

Het beloop van de gemelligraviditeiten en de zwangerschappen, die in een abortus eindigden zullen in het volgend hoofdstuk in samenhang met de echoscopische en hormonale gegevens worden besproken.

### 6.3. Echoscopische gegevens

Figuur 6.1 t/m 6.4 geeft voor de Proluton- en placebogroep een illustratie van het verloop van enkele echoscopische parameters in de eenlingzwangerschappen. In de periode tussen de 6e en de 16e week van de zwangerschap werd voor elke week afzonderlijk de gemiddelde diameter van de zwangerschapsring, kruin-stuit-lengte, distantia biparietalis en de frequentie van de foetale hartslag berekend. In het appendix zijn de echoscopische gegevens in tabelvorm samengevat. Tussen de gemeten echoscopische parameters in beide groepen werden geen significante verschillen aangetoond.

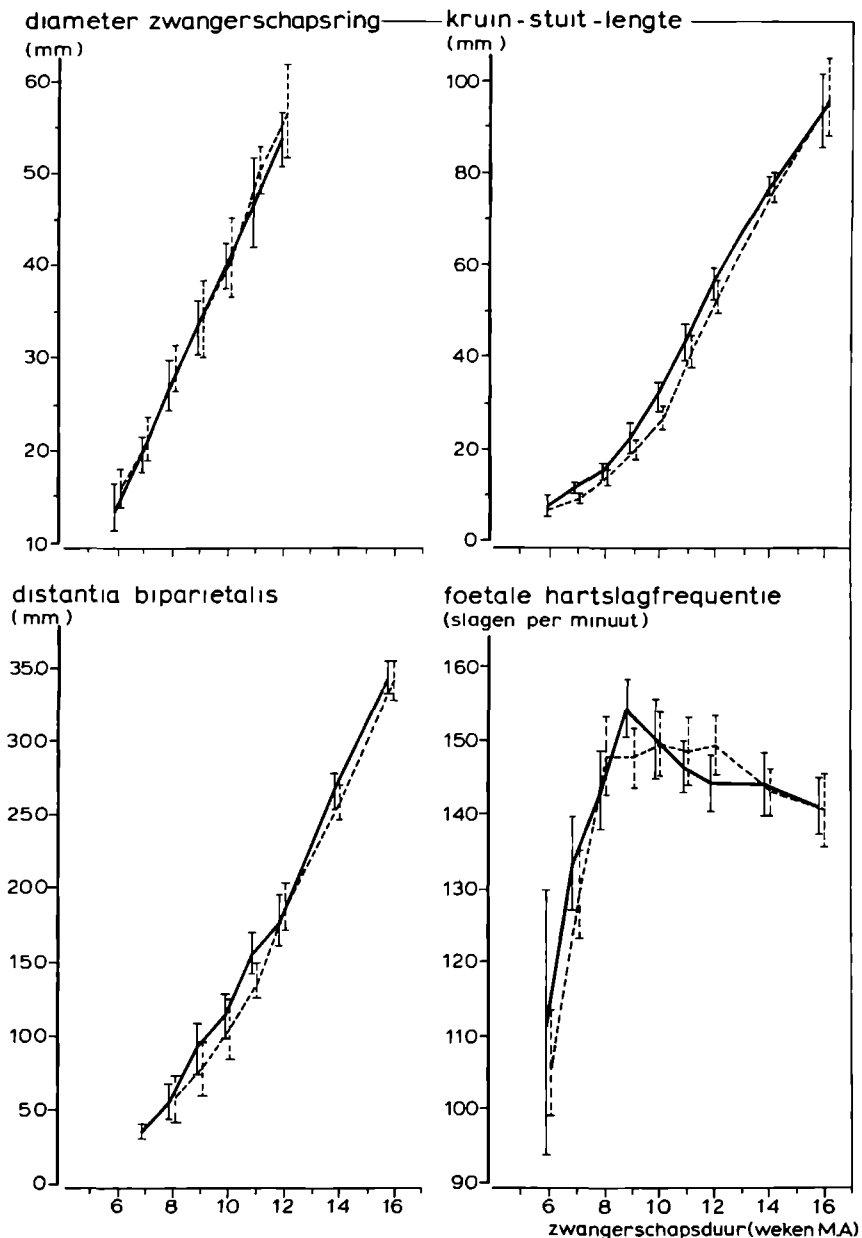
Tabel 6.7 geeft de p-waarden van de vergelijking van de responscurven van de Proluton- en placebogroep tijdens de injectieperiode (week 8 tot en met 12), berekend met de toets van Koziol.

Tabel 6.7: Vergelijking van echoscopische parameters (week 8 tot en met 12) in Proluton- en placebogroep, uitgedrukt in p-waarden berekend met de toets van Koziol

Echoparameter	p-waarde
diameter zwangerschapsring	0.35
kruin-stuit-lengte	0.22
distantia biparietalis	0.48
foetale hartslagfrequentie	0.98

### 6.4. Hormonale gegevens

De invloed van 17-OHP-C op het endocriene profiel van de jonge zwangerschap werd uitvoerig onderzocht. Om de effecten van het dubbelblind toegediende hormonale preparaat te meten werd het verloop



**Figuur 6.1 t/m 6.4:** Gemiddelde diameter ( $\pm 2$ SEM) van de zwangerschapsring in mm (figuur 6.1), gemiddelde kruin-stuit-lengte ( $\pm 2$ SEM) in mm (figuur 6.2), gemiddelde distantia biparietalis ( $\pm 2$ SEM) in mm (figuur 6.3) en gemiddelde foetale hartslagfrequentie ( $\pm 2$ SEM) in slagen per minuut (figuur 6.4) per zwangerschapsweek in Prolutongroep (—) en placebogroep (---)

van 17 hormonale parameters en lichaamseiwitten in het serum van de zwangere tot en met de 16e week van de graviditeit vervolgd. Op deze wijze kunnen veranderingen in hormoonuitscheiding van corpus luteum, trofoblast, foeto-placentaire eenheid en van maternale endocriene organen worden beschreven.

In onze studie werden de volgende hormonen en lichaamseiwitten bepaald:

- humaan choriogonadotrofine (hCG)
- de vrije  $\beta$ -subunit van het humaan choriogonadotrofine (F- $\beta$ hCG)
- zwangerschapsspecifiek  $\beta_1$ -glycoproteïne (SP<sub>1</sub>)
- humaan placentair lactogeen (hPL)
- 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron (17-OHP)
- progesteron (Prog)
- oestradiol (OE<sub>2</sub>)
- $\alpha$ -foetoproteïne (AFP)
- dehydroepiandrosteron (DHEA)
- dehydroepiandrosteronsulfaat (DHEAS)
- prolactine (PRL)
- thyroid stimulerend hormoon (TSH)
- trijodothyronine (T<sub>3</sub>)
- thyroxine (T<sub>4</sub>)
- vrij thyroxine (FT<sub>4</sub>)
- thyroxine bindend globuline (TBG)
- cortisol (C)

Bij de vergelijking van Proluton- en placebogroep werden alleen de hormonale gegevens van eenlingzwangerschappen met een ongestoord verlopen eerste trimester geanalyseerd. Patient 03, bij wie de zwangerschap eindigde in de geboorte van een kind met ernstige congenitale afwijkingen zal apart worden besproken (hoofdstuk 7.4.). De groep bestond derhalve uit 53 patienten, verdeeld over Proluton- en placebogroep.

Bij de analyse van de schildklierparameters werden de meetresultaten van patienten, die bekend waren met een schildklieraandoening, niet in de berekeningen betrokken. Het betrof hier de patienten 23, 44 en 45. Bij de vergelijking van de prolactinespiegels in beide groepen werden metingen van het prolactinegehalte bij patienten bekend met hyperprolactinaemie in een periode van zes maanden voorafgaand aan de zwan-

gerschap (patienten 06, 33, 35 en 56) en/of patienten die zwanger werden na ovulatieinductie met bromocriptine (patienten 06, 33 en 45) niet in de statistische analyses betrokken.

De meetresultaten zijn in de figuren 6.5. tot en met 6.21. weergegeven. In het appendix zijn de meetresultaten van de verschillende serumcomponenten in tabelvorm weergegeven.

De resultaten van de statistische vergelijking tussen beide groepen responscurven zijn in tabel 6.8 samengevat. Per gemeten serumparameter is een analyse gemaakt van de effecten van Proluton-Depot<sup>R</sup> op de respons, zowel tijdens (week 8 tot en met 12), als na toediening van

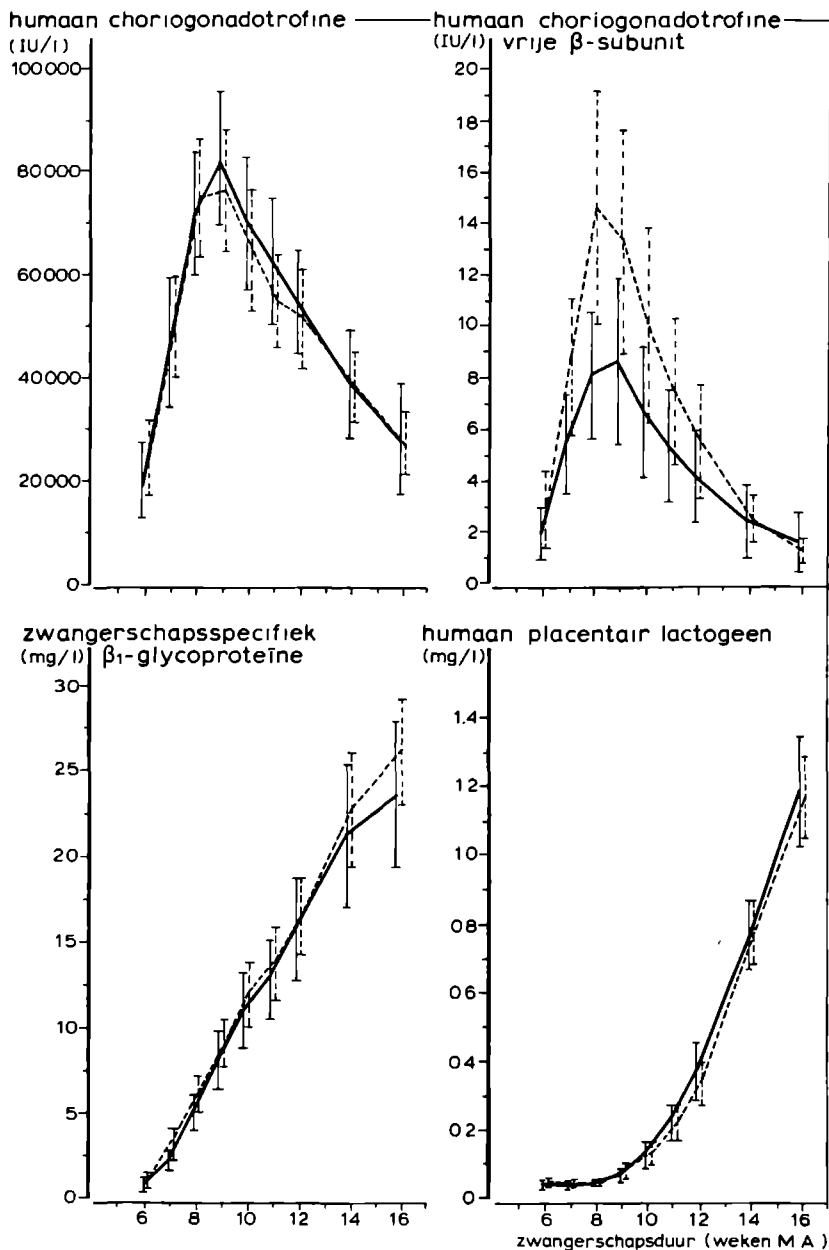
Tabel 6.8: Analyse van het effect van toediening van Proluton-Depot<sup>R</sup> tijdens (week 8 t/m 12) en na de injectieperiode (week 14 t/m 16)

Serum- para- meter	Tijdens de injectieperiode: vergelijking van responscurven tussen Proluton- en placebo- groep	Na de injectieperiode: vergelijking van verandering in responscurven tussen Proluton- en placebogroep	
	toets van Koziol p-waarde	toets van Wilcoxon p-waarde week 12-14	p-waarde week 14-16
hCG	0.57	0.19	0.95
F-BhCG	0.15	0.49	0.22
SP <sub>1</sub>	0.22	0.24	0.73
hPL	0.81	0.52	0.37
17-OHP	< <u>0.001</u>	0.07	0.41
Prog	0.16	0.19	0.22
OE <sub>2</sub>	0.26	1.00	0.33
AFP	0.26	0.72	0.97
DHEA	0.65	0.49	0.52
DHEAS	0.38	0.74	0.96
PRL	<u>0.04</u>	0.30	0.87
TSH	0.16	0.95	0.27
T <sub>3</sub>	0.09	0.66	0.19
T <sub>4</sub>	<u>0.05</u>	0.14	0.94
FT <sub>4</sub>	0.07	0.08	0.34
TBG	<u>0.02</u>	<u>0.03</u>	0.46
C	0.37	0.09	0.20

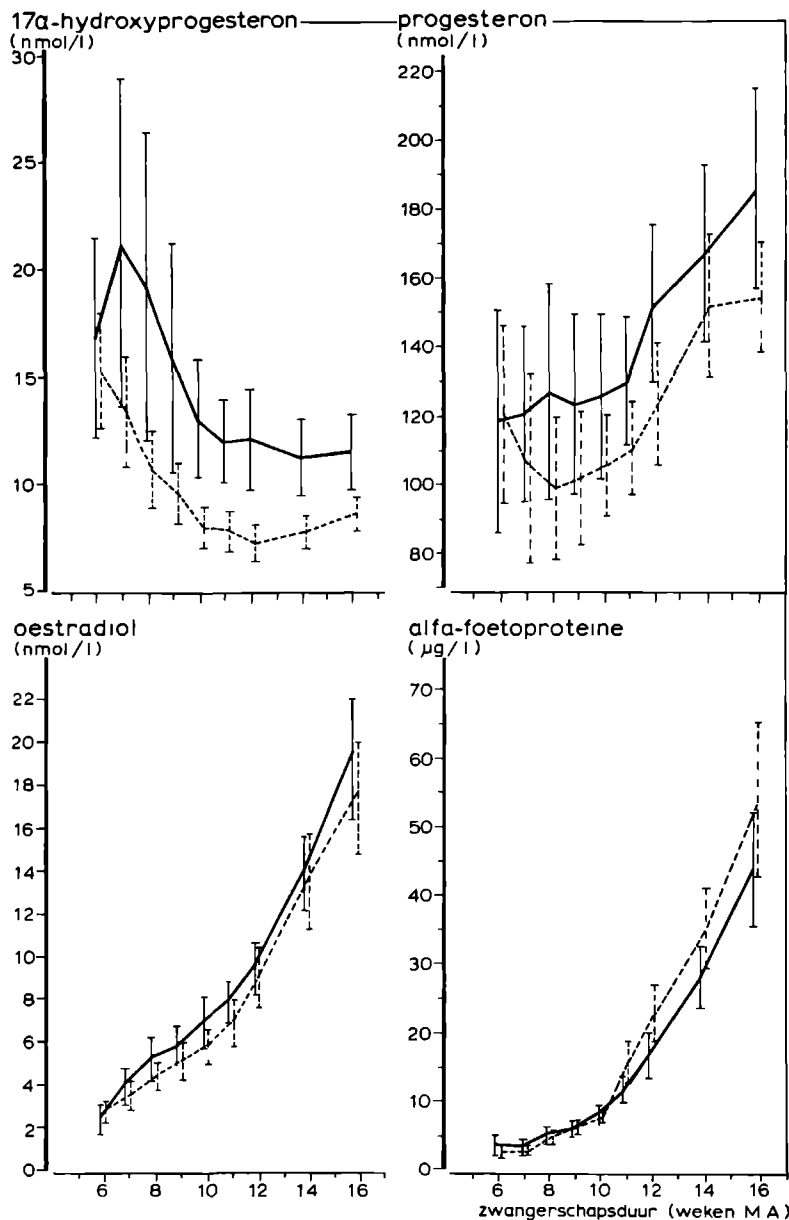
de injecties (tot en met week 16). In week 7 hadden alle patienten in de onderzoeksgroep een injectie gekregen. De statistische berekeningen hebben betrekking op de periode vanaf week 8, aangezien op dat moment bij de betreffende patienten tenminste één week tevoren met het toedienen van Proluton-Depot<sup>R</sup> was gestart. Tijdens de injectieperiode werden de responscurven in de Prolutongroep vergeleken met die in de placebogroep door middel van de toets van Koziol. Na de injectieperiode werd de verandering in het verloop van de curves tussen beide groepen vergeleken voor elk van beide tweewekelijkse perioden 12-14 en 14-16 weken.

Toediening van 17-OHP-C leidde tijdens de injectieperiode tot een significante verhoging van de gemiddelde serumconcentraties van 17-OHP, PRL, T4 en TBG ( $p$ -waarden  $\leq 0.05$ ) ten opzichte van de placebogroep. Vanaf week 8 bleven de verschillen tussen de gemiddelde concentraties van 17-OHP, PRL, T4 en TBG in beide groepen vrijwel gelijk. Het verschil in gemiddelde concentratie van de gemeten parameter dat in week 12 bestond, bleef in het algemeen gedurende vier weken na de injectieperiode gehandhaafd. Dit blijkt uit de figuren 6.5 tot en met 6.21 en uit tabel 6.8 (kolom 3 en 4). Alleen de responscurve van het TBG liet na de laatste injectie in de periode 12-14 weken een significante verandering ( $p=0.03$ ) zien ten opzichte van de placebogroep.

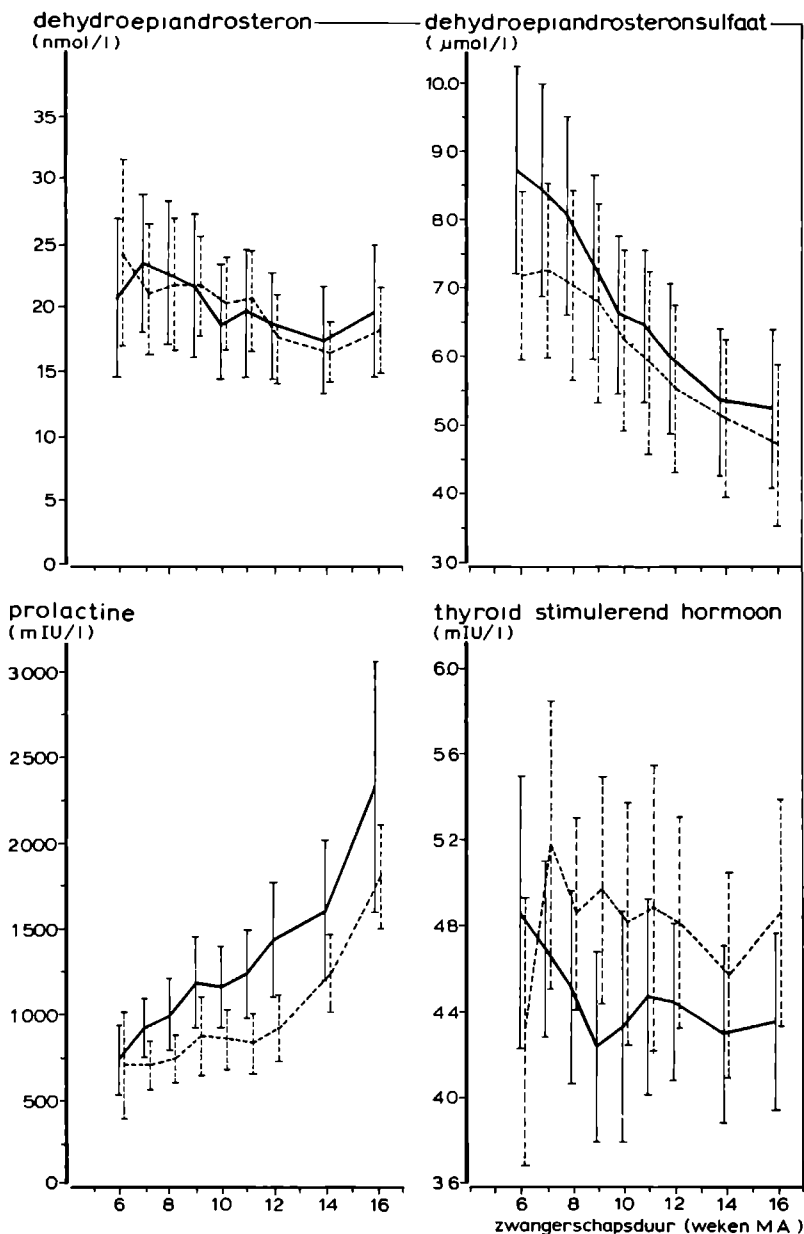
In de figuur van de responscurve van 17-OHP in de Prolutongroep valt de relatief grote standaardafwijking van het gemiddelde op. Dit hangt mogelijk samen met de individueel wisselende resorptie van het 17-OHP-C vanuit het depot in de spier. Wanneer de patienten reeds meerdere injecties hebben ontvangen wordt de spreiding rond het gemiddelde kleiner. Bij een gelijkblijvende dosis van 500 mg Proluton-Depot<sup>R</sup> per week vindt er een daling plaats van de gemiddelde 17-OHP-spiegels, welke parallel loopt aan de responscurve van de placebogroep. De endogene 17-OHP-productie draagt dus waarschijnlijk in belangrijke mate bij aan het verloop van de gemiddelde serumconcentraties. De daling kan aan een verminderde productie door het corpus luteum worden toegeschreven (hoofdstuk 2.3). Er bleek een correlatie tussen de 17-OHP- en de progesteronconcentraties te bestaan. In de Prolutongroep bedroeg de gemiddelde correlatiecoëfficiënt over de periode tussen de 6e en de 10e week 0.84 (zie tabel 6.9). Het is mogelijk dat hoge 17-OHP-spiegels een remmende invloed hebben op de enzymatische hydroxylering van progesteron in 17-OHP.



Figuur 6.5 t/m 6.8: Gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het humaan choriogonadotrofine in IU/L (figuur 6.5), gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van de vrije hCG  $\beta$ -subunit in IU/L (figuur 6.6), gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het zwangerschapsspecifiek  $\beta_1$ -glycoproteïne in mg/L (figuur 6.7) en gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het humaan placentair lactoogeen in mg/L (figuur 6.8) per zwangerschapsweek in Prolutongroep (—) en placebogroep (---)

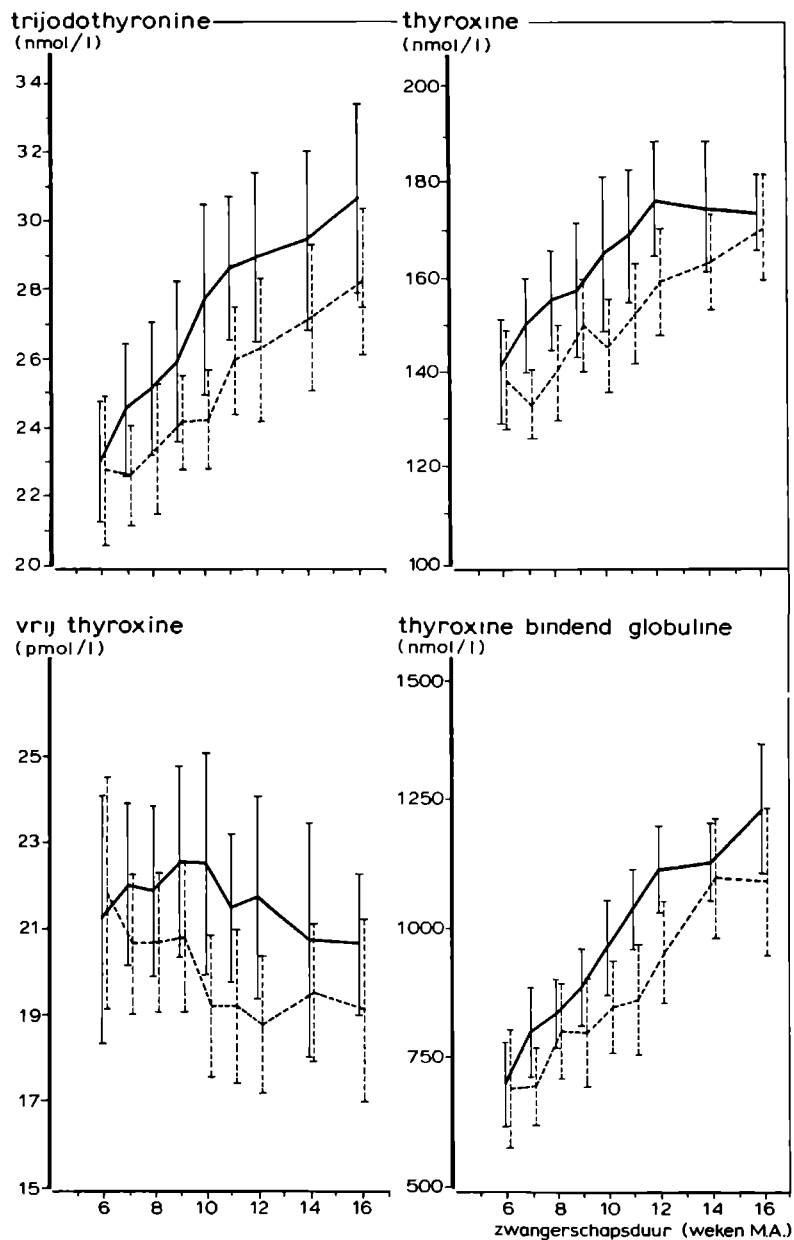


Figuur 6.9 t/m 6.12: Gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2\text{SEM}$ ) van het 17alfa-hydroxyprogesteron in nmol/L (figuur 6.9), gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2\text{SEM}$ ) van het progesteron in nmol/l (figuur 6.10), gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2\text{SEM}$ ) van het oestradiol in nmol/L (figuur 6.11) en gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2\text{SEM}$ ) van het alfa-foetoproteïne in µg/L (figuur 6.12) per zwangerschapsweek in Prolutongroep (—) en placebogroep (---)

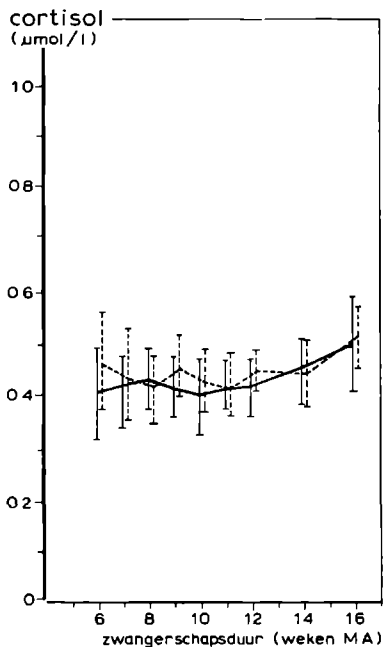


**Figuur 6.13 t/m 6.16:** Gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het dehydroepiandrosteron in nmol/L (figuur 6.13), gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het dehydroepiandrosteronsulfaat in  $\mu$ mol/L (figuur 6.14), gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het prolactine in mIU/L (figuur 6.15) en gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het thyroid stimulerend hormoon in mIU/L (figuur 6.16) per zwangerschapsweek in Prolutongroep (—) en placebogroep (---)





**Figuur 6.17 t/m 6.20:** Gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het trijodothyronine in nmol/L (figuur 6.17), gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het thyroxine in nmol/L (figuur 6.18), gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het vrij thyroxine in pmol/L (figuur 6.19) en gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2$ SEM) van het thyroxine bindend globuline in nmol/L (figuur 6.20) per zwangerschapsweek in Prolutongroep (—) en placebogroep (---)



Figuur 6.21: Gemiddelde serumconcentratie ( $\pm 2\text{SEM}$ ) van het cortisol in  $\mu\text{mol/L}$  per zwangerschapsweek in Prolutongroep (—) en placebogroep (---)

Tabel 6.9: De correlatiecoëfficiënt per week tussen 17-OHP en progesteron

Week	Prolutongroep			Placebogroep		
	n	r	p-waarde	n	r	p-waarde
6	15	0.88	<0.0001	13	0.70	0.001
7	26	0.83	<0.0001	26	0.76	<0.0001
8	26	0.89	<0.0001	27	0.69	<0.0001
9	26	0.89	<0.0001	27	0.60	0.001
10	26	0.73	<0.0001	27	0.46	0.01
11	26	0.62	0.001	27	0.38	0.05
12	26	0.57	0.002	27	0.41	0.03
14	26	0.45	0.02	26	0.47	0.01
16	22	0.12	0.59	23	0.40	0.06

In enkele gepubliceerde studies werden progesteronconcentraties voor en na toediening van 250 of 500 mg 17-OHP-C gemeten. Er kon hierbij geen significant verschil in progesteronspiegels worden waargenomen (Johansson, 1973; Dubin et al., 1979). Buiten de zwangerschap werd bij

vier vrouwen na toediening van 500 mg 17-OHP-C een lichte verlaging van de progesteron- en oestradiolspiegel vastgesteld (Johansson, 1973).

In de periode tussen week 8 en week 12 lag het niveau van de gemiddelde progesteronconcentratie in de Prolutongroep hoger, hoewel geen significant verschil aantoonbaar bleek. In de placebogroep werd vanaf week 6 een daling in de serumprogesteronconcentraties waargenomen, terwijl in de met 17-OHP-C gesuppleerde groep een stijgende tendens waarneembaar was (figuur 6.10). Na week 8 trad er weer een toename van de gemiddelde progesteronconcentratie in de placebogroep op. Dit patroon in het verloop van de progesteronconcentratie werd ook in de studie van Exalto (1979) vastgesteld.

De gemiddelde PRL-spiegels in de Prolutongroep lagen significant ( $p=0.04$ ) hoger dan in de placebogroep (figuur 6.15). Een stijging van het PRL tijdens de zwangerschap wordt aan toenemende oestrogenconcentraties toegeschreven (hoofdstuk 2.5.8). De toename van de PRL-concentratie in het serum onder invloed van 17-OHP-C kan door een rechtstreeks effect op de hypofyse of de decidua dan wel door een verhoging van de oestradiolspiegels worden verklaard. In beide groepen werd nagegaan of er een correlatie bestond tussen de oestradiol en de PRL-spiegels. Zoals uit de correlatiecoëfficiënten in tabel 6.10 blijkt, was deze correlatie wel steeds positief, maar veelal niet erg sterk.

Tabel 6.10: De correlatiecoëfficiënt per week tussen oestradiol en prolactine.

Week	Prolutongroep			Placebogroep		
	n	r	p-waarde	n	r	p-waarde
6	14	0.73	0.003	11	0.40	0.23
7	24	0.59	0.002	24	0.18	0.40
8	24	0.60	0.002	24	0.41	0.05
9	24	0.53	0.008	24	0.29	0.17
10	24	0.21	0.33	24	0.51	0.01
11	24	0.27	0.21	24	0.43	0.04
12	24	0.35	0.09	24	0.14	0.52
14	24	0.34	0.10	23	0.51	0.01
16	20	0.50	0.02	21	0.49	0.03

Uit in-vitro onderzoek bleek dat progesteron de PRL-secretie van het endometrium kan stimuleren, behalve bij patienten met een niet gecorrigeerde corpus luteum insufficiëntie (Ying et al., 1985).

Het prolactine kan de hCG- en oestradiolsecretie van de foeto-placentaire eenheid beïnvloeden. Er werd een significante negatieve correlatie tussen de PRL en de hCG  $\beta$ -subunit concentratie in het serum gevonden (Ho Yuen et al., 1980). Na toediening van sulpiride, een dopamine-agonist, tijdens het eerste trimester van de zwangerschap werd een significante verhoging van de PRL-spiegel en een significante verlaging van de hCG-spiegel vastgesteld (Ylikorkala et al., 1981; Viinikka et al., 1981). In onze studie bleek de geïnduceerde stijging van de gemiddelde PRL-concentraties in de Prolutongroep niet met een verandering in de serum hCG-spiegels ten opzichte van de placebogroep gepaard te gaan, maar wel met verlaagde spiegels van de vrije hCG  $\beta$ -subunit (zie figuur 6.6).

Bij patienten die Proluton-Depot<sup>R</sup> kregen toegediend, werd een significante toename van de gemiddelde concentratie van T4 en TBG gezien ten opzichte van de placebogroep (figuur 6.18 en 6.20). Ook het niveau van de T3 en de FT4-responscurve lag in de Prolutongroep hoger dan in de placebogroep (figuur 6.17 en 6.19). Naarmate de zwangerschap vorderde werd in beide groepen een stijgende tendens in T3, T4 en TBG-concentraties waargenomen (figuur 6.17, 6.18 en 6.20). De FT4-spiegels bleven gedurende het eerste trimester nagenoeg constant (figuur 6.19), hetgeen overeenkomt met eerdere metingen bij een vergelijkbare groep zwangeren (Ross, 1980).

De toename van de T4-concentratie in het serum tijdens de zwangerschap is waarschijnlijk secundair aan het stijgen van de TBG-spiegels (hoofdstuk 2.5.9). Teneinde meer inzicht te krijgen in de rol van het oestradiol bij de toename van de TBG-concentratie, werd in beide groepen voor elke week van de zwangerschap de correlatiecoëfficiënt tussen de oestradiol- en de corresponderende TBG-waarde berekend. Er werd hiermee nagegaan of vrouwen met een hoge oestradiolspiegel tevens een hoge TBG-spiegel in het serum hadden (tabel 6.11). In de placebogroep werd vrijwel steeds de hoogste correlatie tussen de oestradiol- en TBG-spiegel vastgesteld. Dit pleit voor een directe invloed van 17-OHP-C op de TBG-synthese. Vermeldenswaard is in dit verband de waarneming dat bij patienten met een sterke luteale functie, berustend op overstimulatie, hoge T4 en T3 hars-uptake waarden werden gevonden (Exalto, 1979).

Echter naast een invloed van 17-OHP-C op de schildklierparameters via verhoging van de TBG-spiegels, kunnen ook andere mechanismen een rol spelen. Het 17-OHP-C kan de schildklierfunctie rechtstreeks danwel via tussenkomst van placentaire producten beïnvloeden. De lagere TSH-waarden in de Prolutongroep in vergelijking met de placebogroep zijn waarschijnlijk secundair aan de verhoogde T4-spiegels vanwege de negatieve terugkoppeling.

Tabel 6.11: De correlatiecoëfficiënt per week tussen oestradiol en TBG

Week	Prolutongroep			Placebogroep		
	n	r	p-waarde	n	r	p-waarde
6	14	0.31	0.28	12	0.55	0.06
7	25	0.46	0.02	25	0.59	0.002
8	25	0.40	0.05	25	0.64	0.001
9	25	0.31	0.13	25	0.47	0.02
10	25	0.22	0.29	25	0.57	0.003
11	25	0.34	0.09	25	0.75	<0.0001
12	25	0.14	0.51	25	0.51	0.01
14	25	0.15	0.49	24	0.60	0.002
16	21	0.26	0.25	21	0.21	0.36

Het toedienen van 17-OHP-C had in onze studie geen effect op de gemeten hCG-concentratie (figuur 6.5). De serumwaarden van het intact hCG-molecuul werden met behulp van een immuunenzymometrische methode bepaald, zoals werd beschreven in hoofdstuk 4.4. In tegenstelling tot alle overige trofoblastparameters lag de uitscheiding van de vrije hCG 8-subunit bij patienten die Proluton-Depot<sup>R</sup> kregen toegediend, in de periode tussen week 8 en week 12 lager dan in de controlegroep (figuur 6.6), hoewel geen statistisch significant verschil werd aangetoond ( $p=0.15$ ). Het verschil in het niveau van de responscurve van de vrije hCG 8-subunit tussen de Proluton- en placebogroep kan mogelijk door een invloed van het toegediende 17-OHP-C worden verklaard. De uitgangswaarden in week 6 lagen echter, ondanks zorgvuldige randomisatie, in de Prolutongroep lager dan in de placebogroep. In week 6 bedroeg de mediane spiegel van de vrije hCG 8-subunit in de Prolutongroep 1.06 IU/L, in de placebogroep 2.01 IU/L. Voor zover op basis van onze

gegevens kon worden nagegaan was de relatieve verandering van de F- $\beta$ HCG-spiegels tussen week 6 en week 8 in beide groepen nagenoeg gelijk. Ook na week 8 bleek de relatieve verandering van de hormoonspiegels in beide groepen vrijwel gelijk te zijn (tabel 6.12).

Tabel 6.12: Vergelijking van spiegels van de vrije hCG  $\beta$ -subunit (IU/L) in de Proluton- en placebogroep

Week	Mediane spiegel		Periode (week)	Relatieve verandering	
	Proluton	Placebo		Proluton	Placebo
6	1.06	2.01			
7	3.15	5.84	6-7	2.97	2.90
8	5.89	9.80	7-8	1.87	1.68
9	5.87	9.01	8-9	1.00	0.92
10	4.57	6.74	9-10	0.78	0.75
11	3.60	4.71	10-11	0.79	0.70
12	2.94	3.35	11-12	0.82	0.71
14	1.35	1.73	12-14	0.46	0.52
16	0.75	0.85	14-16	0.56	0.49

Over de invloed van progestagenen op de hCG-uitscheiding tijdens de zwangerschap bestaan in de literatuur tegenstrijdige berichten. Bij in-vitro onderzoek met placentaweefsel van  $\lambda$  terme zwangerschappen bleek dat toediening van progesteron (5-20  $\mu$ g per ml weefselweek) na 144 uur ten opzichte van een controlegroep een significante daling van de uitscheiding van de hCG  $\beta$ -subunit te zien gaf. Er trad geen verandering in de hPL-secretie op. Werd daarentegen het placentaweefsel met 17-OHP geïncubeerd, dan kon een significante stijging van de hCG  $\beta$ -subunit uitscheiding worden waargenomen (Wilson et al., 1980). Oestradiol had geen effect op de hCG-uitscheiding van placentaweefselkweeken van  $\lambda$  terme zwangerschappen (Wilson et al., 1984). In een andere in-vitro studie bleek dat progesteron geen invloed op de hCG-secretie had, maar de hPL-uitscheiding van placentaweefsel uit het eerste trimester van de zwangerschap sterk deed stijgen (Belleville et al., 1978). Het toedienen van 100 mg progesteron intramusculair aan 14 zwangeren in het einde van het eerste trimester leidde, naast een significante stijging van de serum progesteronconcentratie, tot een sig-

nificante stijging van de  $\beta$ -hCG-concentratie in het serum (Yosef et al., 1984). In een recente in-vitro studie bleek progesteron (16  $\mu$ g/ml weefselkweek) de productie van hCG en/of de vrije hCG  $\beta$ -subunit door trofoblastweefsel te stimuleren, terwijl de productie van de  $\alpha$ -subunit niet werd beïnvloed (Cole et al., 1985). De genoemde studies zijn wegens verschillen in opzet en methoden echter nauwelijks met elkaar te vergelijken.

De resultaten van onze studie geven een aanduiding dat toediening van 17-OHP-C tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan leiden tot een verschil in respons tussen de serumconcentratie van het intact hCG-molecuul en de vrije hCG  $\beta$ -subunit. De lagere serumconcentraties van de vrije hCG  $\beta$ -subunit in de Prolutongroep in vergelijking met de placebogroep kunnen worden verklaard door de significant hogere prolactinespiegels in de Prolutongroep, aangezien in eerder onderzoek een significant negatieve correlatie ( $p < 0.05$ ) tussen de concentratie van PRL en de  $\beta$ -subunit van hCG tijdens de zwangerschap werd vastgesteld (Ho Yuen et al., 1980).

Er traden onder invloed van 17-OHP-C geen verschillen op in de responscurven van  $SP_1$ , hPL, AFP, DHEA, DHEAS en cortisol (figuur 6.7, 6.8, 6.12, 6.13, 6.14 en 6.21). Het verloop van de serumconcentratie van deze parameters liet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een patroon zien dat op basis van literatuurgegevens kon worden verwacht.

Conclusie: Toediening van 17-OHP-C tussen week 7 en week 12 van de ongestoord verlopende zwangerschap leidt tot veranderingen in de serumconcentraties van een aantal hormonen en lichaamseiwitten. Enkele van deze veranderingen kunnen op theoretische gronden als gunstig voor de zich ontwikkelende jonge zwangerschap worden beschouwd. Echter de klinische consequentie van deze veranderingen kon in onze studie niet worden onderzocht.

## CASUISTIEK

### 7.1. Het responsmodel

Het verloop van de klinische, echoscopische en hormonale parameters tijdens de zwangerschap kan in een responsmodel worden weergegeven. Het responsmodel is vergelijkbaar met het door Exalto (1979) beschreven "groeimodel". Voor de Proluton- en placebogroep kunnen aparte responsmodellen worden samengesteld. In figuur 7.1 is het responsmodel voor de placebogroep weergegeven, waarbij uit de gemeten parameters een selectie is gemaakt. De lijnen geven de  $\hat{P}_5$  en  $\hat{P}_{95}$ -waarden van de concentraties welke bij 27 patienten met een ongestoord verlopen eerste trimester van de zwangerschap zijn bepaald. Deze patienten hadden allen een eenlingzwangerschap. Bij de bespreking van de zwangerschappen eindigend in een spontane abortus, de gemellizwangerschappen en de gevallen van perinatale sterfte zullen een aantal parameters tegen de achtergrond van het responsmodel worden weergegeven.

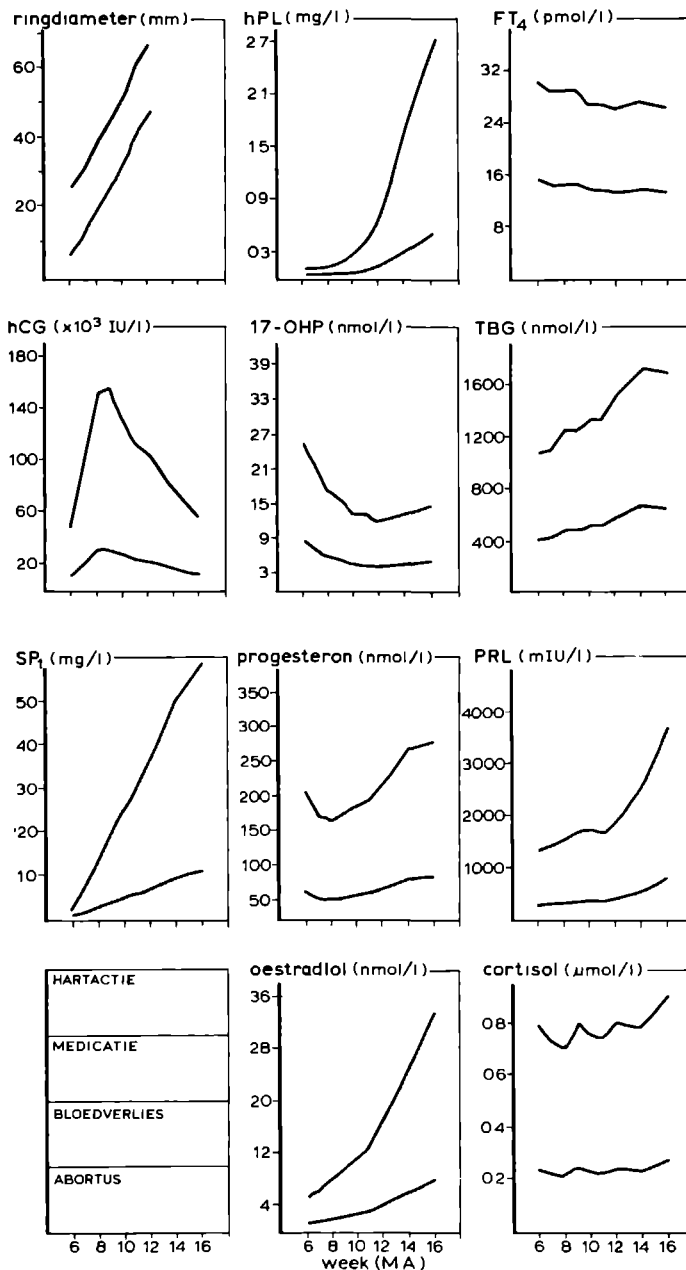
### 7.2. Zwangerschappen eindigend in een abortus

In de onderzochte groep eindigden drie zwangerschappen in een spontane abortus nadat bij het embryo hartactie echoscopisch was aangetoond. In de Prolutongroep maakten twee patienten een miskraam door; in de placebogroep trad bij één patient een spontane abortus op. De casuïstiek van deze patienten zal in het kort worden beschreven en de gemeten parameters zullen in het responsmodel voor de Proluton- respectievelijk placebogroep worden weergegeven (figuur 7.2 tot en met 7.4).

Patient 04, 23 jaar, gravida 2, para 1, Prolutongroep.

De anamnese vermeldt een appendectomie bij een amenorrhoe duur van 12 weken tijdens de eerste graviditeit. De moeder van patiente is lijden-



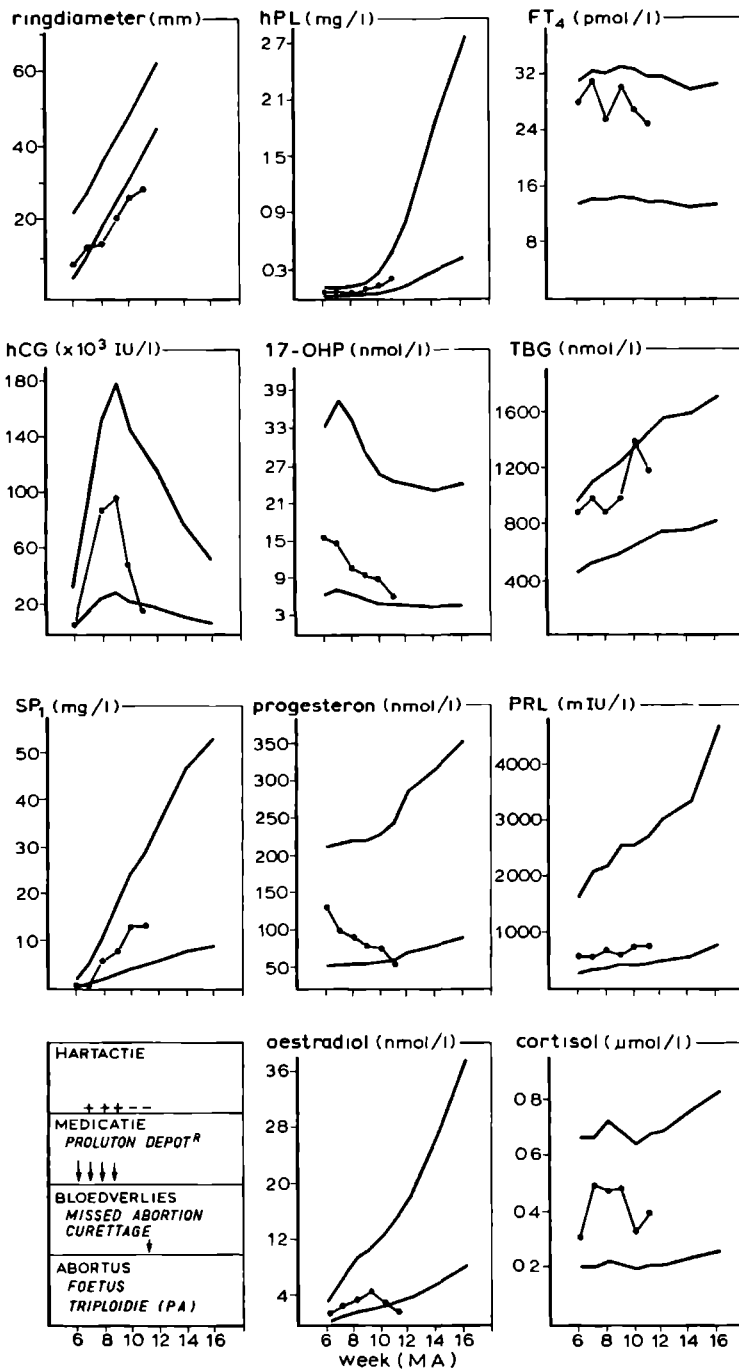


Figuur 7.1: Het responsmodel: verloop van echoscopische en hormonale parameters gedurende het eerste trimester van de zwangerschap. De lijnen geven de  $\hat{P}_5$  en  $\hat{P}_{95}$ -waarden van de concentraties bepaald bij een groep van 27 patienten met een normaal verlopen eerste trimester van hun eenlingzwangerschap, tijdens welke geen hormonen werden toegediend.

de aan diabetes mellitus. De eerste zwangerschap eindigde in een partus à terme, waarbij met behulp van een vacuum extractie een dochter van 3550 gram werd geboren. De huidige zwangerschap ontstond na ovulatieinductie met behulp van clomifeencitraat wegens een anovulatoire oligomenorrhoe. De eerste Proluton-Depot<sup>R</sup>-injectie werd gegeven bij een zwangerschapsduur van 6<sup>-3</sup> weken (MA). Bij een zwangerschapsduur van 7 weken werd voor het eerst embryonale hartactie aangetoond. Er werden in totaal vier injecties Proluton-Depot<sup>R</sup> toegediend. Bij een zwangerschapsduur van 10<sup>+1</sup> weken kon de foetale hartactie niet meer worden waargenomen. Bij een zwangerschapsduur van 11<sup>+3</sup> weken werd wegens een "missed abortion" een curettage verricht. Microscopisch werden foetale delen geïdentificeerd doch deze waren verder niet te beoordelen. Het microscopisch onderzoek van het abortusweefsel toonde onder meer trofoblastinvaginaties, hetgeen bij een triploidie zou kunnen passen. Er werd echter geen chromosomaal onderzoek van het abortusmateriaal verricht.

### Bespreking

Bij patient 04 daalde de progesteronspiegel in het serum vanaf week 6 (figuur 7.2). Bij de referentiegroep, bestaande uit ongestoord verlopen eenlingzwangerschappen, werd daarentegen een stijging in de progesteronspiegels gezien, in de gesuppleerde groep vanaf week 6 en in de placebogroep vanaf week 8. Het abnormaal verloop van de progesteronspiegels bij patient 04 kon blijkbaar niet door suppletie met 17-OHP-C worden gewijzigd. Deze patient illustreert op duidelijke wijze dat de diameter van de zwangerschapsring een gevoelige parameter is om een stoornis in het verloop van de jonge zwangerschap te voorspellen (Exalto, 1979). De groei van de ringdiameter wordt niet door 17-OHP-C beïnvloed (hoofdstuk 6.4). Eén week na de intrauteriene vruchtdood lag alleen de oestradiolconcentratie en de hCG-concentratie beneden de ondergrens ( $\bar{P}_5$ ) van het referentiegebied. De overige hormonale parameters lagen binnen het referentiegebied en de hPL-spiegel liet na de intrauteriene vruchtdood zelfs nog een geringe stijging zien. Deze bevindingen komen overeen met eerdere waarnemingen bij een vergelijkbare groep patienten (Aspillaga et al., 1983b).



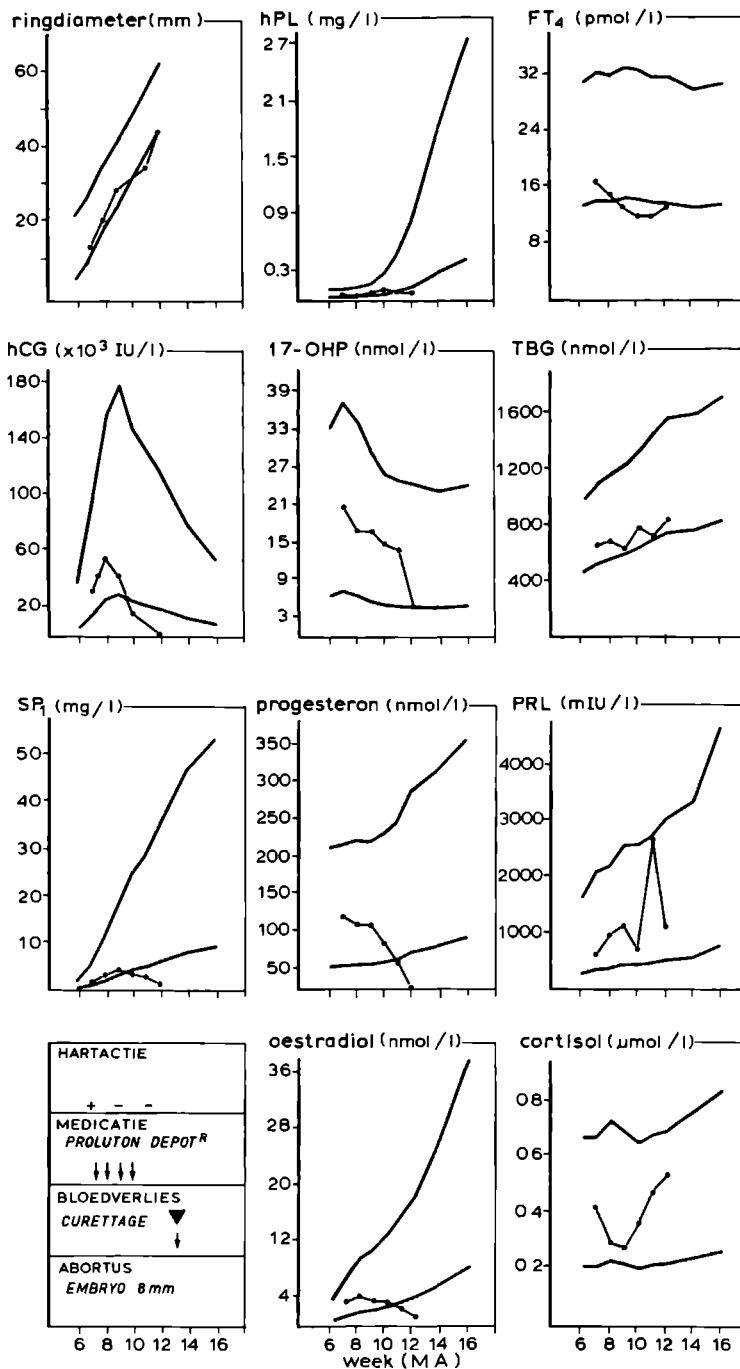
Figuur 7.2: Verloop van een aantal parameters, gemeten bij patient 04, uitgezet in het responsmodel van de Prolutongroep

Patient 42, 28 jaar, gravida 2, para 0, Prolutongroep.

De algemene en familieanamnese vermeldde geen bijzonderheden. De eerste zwangerschap eindigde bij een amenorrhoeë van ruim 9 weken in een spontane abortus. Er werd een curettage uitgevoerd en bij patholoog-anatomisch onderzoek werden zwangerschapsresten met mogelijk een sterk autolytisch embryo vastgesteld. Na een periode van secundaire infertiliteit is de huidige zwangerschap ontstaan na ovulatie-inductie met tamoxifen. Bij een amenorrhoeë van zeven weken werd echoscopisch hartactie bij het embryo waargenomen en kreeg patiënte de eerste injectie Proluton-Depot<sup>R</sup> toegediend. Er werden in totaal vier injecties gegeven. Bij een zwangerschapsduur van negen weken was de foetale hartactie niet meer aantoonbaar. Vervolgens werd, bij een zwangerschapsduur van 13 weken, in verband met een abortus in gang een curettage verricht. De intacte vruchtzak bevatte een embryo met een normaal aspect en een kruin-stuit-lengte van 8 mm (7 weken). Beide partners hebben een normaal chromosomenpatroon.

### Bespreking

Waarschijnlijk is bij patiënt 42 in de periode tussen zeven en negen weken een intrauteriene vruchtdood opgetreden, aangezien het embryo een lengte van 8 mm had, hetgeen overeen komt met een zwangerschapsduur van zeven weken. Bij deze patiënte was het FT4 de eerste parameter welke buiten het referentiegebied lag; ook de T4-waarden lagen vanaf een zwangerschapsduur van negen weken beneden de  $\hat{P}_5$ -grens van het referentiegebied (figuur 7.3). Het patroon van het verloop van de trofoblastfuncties (hCG, SP<sub>1</sub>, hPL) komt goed met elkaar overeen. Op het moment dat de oestradiolwaarden onder de  $\hat{P}_5$ -grens lagen (week 11 en 12), lagen de waarden voor de precursorhormonen van oestradiol (DHEA en DHEAS) boven de  $\hat{P}_{95}$ -grens. De daling van het oestradiol lijkt hier dus niet door een tekort aan precursorhormonen te worden veroorzaakt. Overigens kon dit reciprook verloop van DHEA(5) en oestradiol bij de andere abortuspatienten niet worden aangetoond. Opvallend was verder dat de AFP-waarden in week 7 tot en met 10 boven de  $\hat{P}_{95}$ -grens van het referentiegebied lagen. De progesteronwaarden daalden sterk vanaf een zwangerschapsduur van negen weken, ondanks suppletie met ProlutonDepot<sup>R</sup>. Blijkbaar worden de gemeten progesteronspiegels voornamelijk door de endogene productie bepaald.



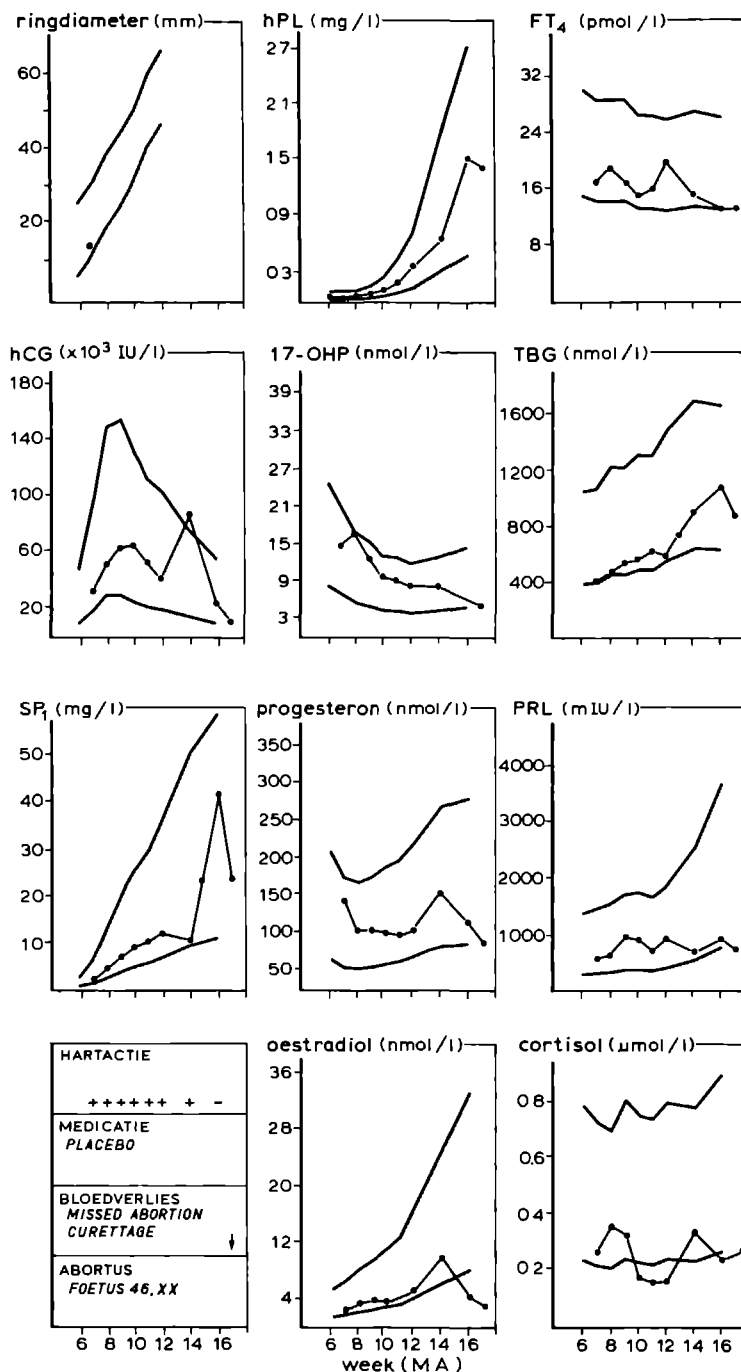
Figuur 7.3: Verloop van een aantal parameters, gemeten bij patient 42, uitgezet in het responsmodel van de Prolutongroep

Patient 40, 28 jaar, gravida 6, para 1, placebogroep.

De algemene anamnese vermeldt geen bijzonderheden. Na de eerste zwangerschap beviel patiente à terme van een dochter van 3350 gram. De tweede graviditeit eindigde bij een amenorrhoeuur van 12 weken in een spontane abortus. Er werd een curettage verricht, doch patholoog-anatomisch onderzoek werd niet uitgevoerd. Bij een amenorrhoeuur van 12 weken werd tijdens de derde graviditeit elders, op sociale indicatie, een abortus arte provocatus verricht. De vierde graviditeit eindigde in een spontane abortus bij een amenorrhoeuur van 12 weken. De foetus had een kruin-stuit-lengte van 6 cm (12-13 weken) en toonde macroscopisch geen afwijkingen. Hierna werd patiente naar het Instituut voor Obstetrie en Gynaecologie van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen verwezen. De vijfde graviditeit eindigde wederom in een miskraam bij een amenorrhoeuur van 12 weken. Wegens een "missed abortion" werd na voorbereiding van de cervix met prostaglandine E<sub>2</sub> een curettage verricht. De autolytische foetus had een kruin-stuit-lengte van 4.7 cm (11-12 weken) en toonde, voor zover te beoordelen, geen congenitale afwijkingen. Patiente werd voor de zesde maal spontaan zwanger. Bij een zwangerschapsduur van 7-2 weken (MA) werd embryonale hartactie voor het eerst echoscopisch waargenomen. De zwangerschap verliep aanvankelijk zonder bijzonderheden. Bij een amenorrhoeuur van 16-2 weken werd echoscopisch een intrauteriene vruchtdood vastgesteld. Na prostaglandine-inleiding werd bij een amenorrhoeuur van 17 weken een curettage verricht. Bij patholoog-anatomisch onderzoek van de placenta werden in het vlokkenstroma pseudoinclusies, instulpingen van het oppervlak, waargenomen, hetgeen kan passen bij triploïdie. Dit kon echter bij chromosomaal onderzoek van de foetus niet worden bevestigd. Er was sprake van een normaal chromosomenpatroon: 46,XX.

## Bespreking

Met uitzondering van de lage cortisolspiegels in week 10-12 lagen de meeste hormonale parameterwaarden bij patient 40 in de periode tussen de 7e en de 16e week binnen het referentiegebied (figuur 7.4). Het verloop van de niet getoonde parameters was evenmin afwijkend. Dit is in overeenstemming met het feit dat pas bij een zwangerschapsduur van 16-2 weken echoscopisch een intrauteriene vruchtdood werd vastge-



Figuur 7.4: Verloop van een aantal parameters, gemeten bij patient 40, uitgezet in het responsmodel van de placebogroep

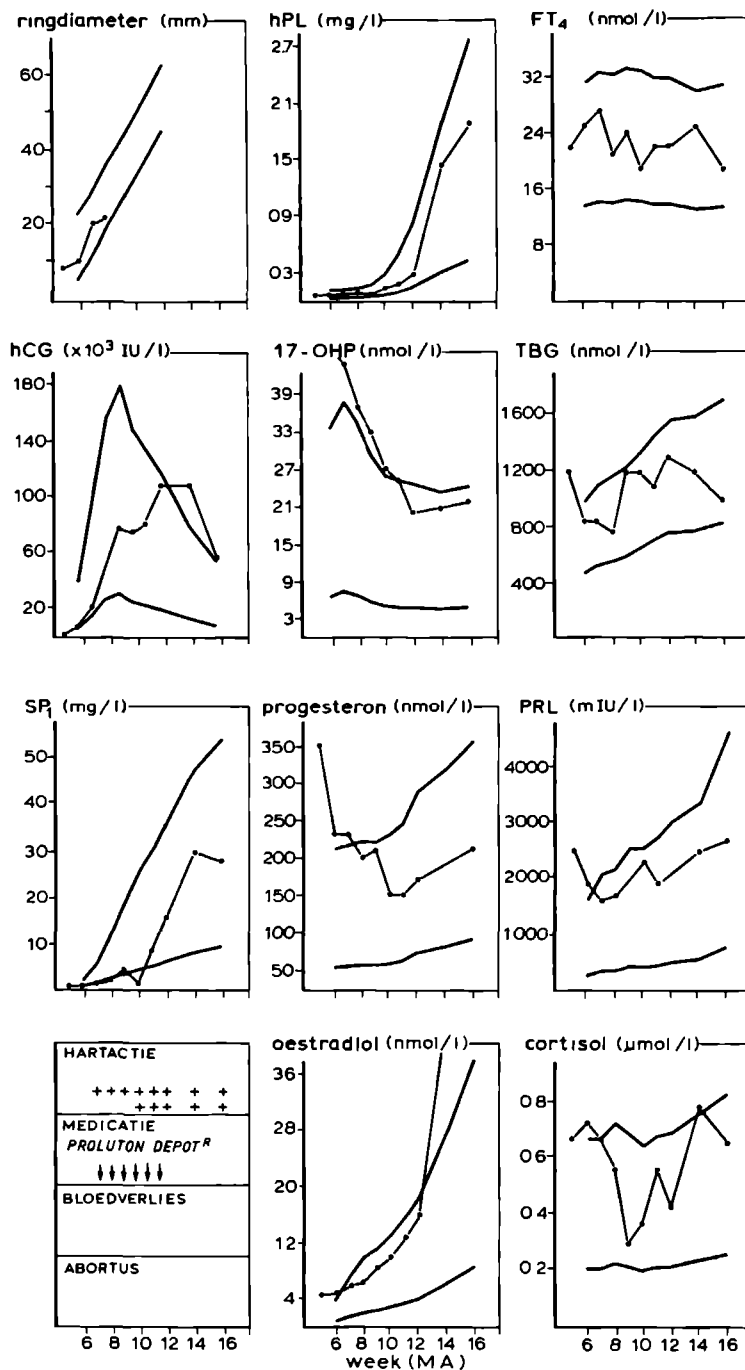
steld. Alleen de oestradiol- en cortisoluitscheiding lagen op het moment van de intrauteriene vruchtdood beneden de vijfde percentiel van de waarden van de referentiezwangenschappen. Ook uit het onderzoek van Exalto (1979) bleek de oestradioluitscheiding ten opzichte van andere foeto-placentaire parameters in een vrij vroeg stadium een stoornis in het verloop van de zwangerschap aan te kunnen geven. Behalve de cortisoluitscheiding lagen de overige hormonale waarden in de week nadat de intrauteriene vruchtdood was vastgesteld alle lager dan op het moment van de intrauteriene vruchtdood. De serum AFP-waarden van deze patiënte lagen in de 16e en 17e week ver boven de  $\hat{P}_{95}$ -grens. Dit gegeven komt overeen met eerdere waarnemingen, dat kort voor de "klinische" abortus hoge AFP-waarden kunnen worden gevonden (Exalto, 1979). Dit kan worden verklaard door een foeto-maternale transfusie of resorptie van foetale elementen in de maternale circulatie (overzicht: Lau en Linkins, 1976). Tenslotte illustreert deze casus dat de betrouwbaarheid van microscopisch onderzoek voor de diagnostiek van chromosomale afwijkingen van abortusmateriaal niet volledig is. In ervaren handen kan een betrouwbaarheid van 80% worden bereikt (Honoré et al., 1976).

### 7.3. Gemellizwangenschappen

Bij drie patienten uit de Prolutongroep en drie patienten uit de placebogroep was sprake van een gemellizwangerschap. Bij patient 14 kon bij een zwangerschapsduur van 8<sup>-1</sup> weken bij een van beide foetus geen hartactie meer worden waargenomen. De zwangerschap verliep hierna zonder complicaties. In het appendix zijn enkele gegevens van de patienten met een gemelligraviditeit samengevat. Ter illustratie zullen van twee gemelligraviditeiten een aantal parameters in het responsmodel worden weergegeven (figuur 7.5 en 7.6).

De hormonale parameters in het eerste trimester van de drie gemellizwangenschappen in de Prolutongroep lagen in het algemeen binnen het referentiegebied ( $\hat{P}_5$ - $\hat{P}_{95}$ ) voor eenlingzwangerschappen. De hCG-waarden waren tot week 10 steeds hoog normaal en vervolgens vaak boven de  $\hat{P}_{95}$ -grens gelegen. Dit hangt mogelijk samen met het grotere volume aan trofoblastweefsel bij gemellizwangenschappen ten opzichte van eenlingzwangerschappen. De hPL en SP<sub>1</sub>-concentraties lagen overi-





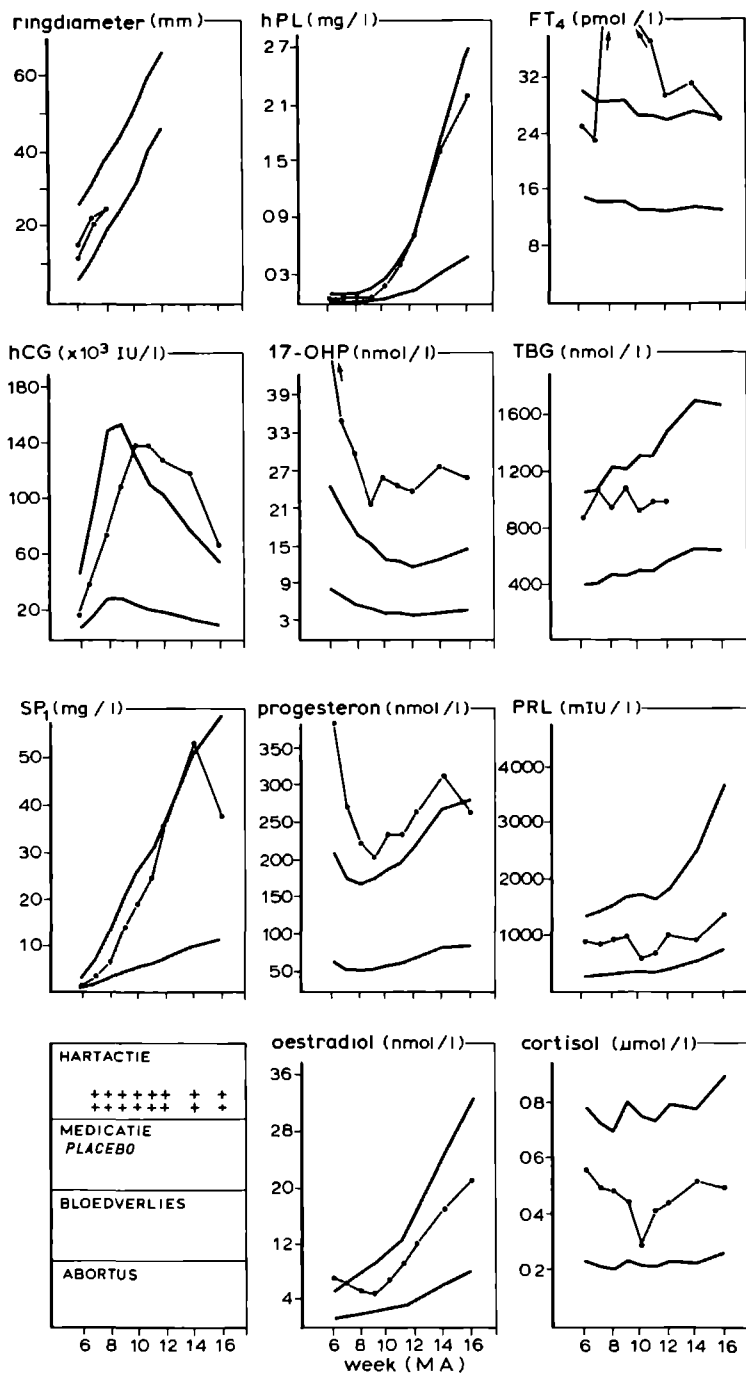
Figuur 7.5: Verloop van een aantal parameters, gemeten bij patient 19, uitgezet in het responsmodel van de Prolutongroep

gens binnen het referentiegebied. Bij één gemellizwangerschap (patient 19) werden, met name in week 5 tot en met 7, hoge progesteron- en 17-OHP-concentraties gemeten. Bij patient 19 was sprake van een monoamniotische gemelli (twee embryo's, één zwangerschapsring, zie figuur 7.5). Een hoge 17-OHP-concentratie tijdens de eerste acht weken van een gemellizwangerschap wordt in het algemeen door aanwezigheid van meerdere corpora lutea verklaard. In het corpus luteum kan het progesteron door het enzym 17 $\alpha$ -hydroxylase in 17-OHP worden omgezet. De placenta beschikt slechts over een zeer geringe 17 $\alpha$ -hydroxylase activiteit (overzicht: Speroff et al., 1984). Het responsmodel van patient 19 (figuur 7.5) illustreert dat ook bij monoamniotische gemelli hoge 17-OHP spiegels kunnen worden gemeten. Ondanks toediening van 17-OHP-C daalden vanaf week 7 de 17-OHP- en progesteronspiegels. De 17-OHP-concentratie in het serum wordt waarschijnlijk in belangrijkere mate door het endogeen progesteron dan door het exogeen 17-OHP-C bepaald.

Enkele gegevens van patient 19 zijn in het responsmodel samengevat (figuur 7.5). Bij deze patient werden tevens hoge oestradiolconcentraties na de 12e week gemeten.

Bij de drie gemellizwangerschappen in de placebogroep viel op dat er gedurende het gehele eerste trimester van de zwangerschap hoge 17-OHP-spiegels werden gemeten. In twee van de drie gevallen lagen de 17-OHP-concentraties tot week 14 boven de  $\hat{P}_{95}$ -grens van de referentiezwangerschappen. Alleen patient 12, met de hoogste 17-OHP-spiegels, had ook progesteronconcentraties, die boven de  $\hat{P}_{95}$ -grens van het referentiegebied lagen (figuur 7.6). De progesteronconcentraties bij de overige twee patienten waren normaal. Deze bevindingen duiden enerzijds op de aanwezigheid van meerdere corpora lutea en anderzijds op het feit dat het corpus luteum ook na de periode van de luteo-placentaire shift tot hormoonproductie in staat blijft. Immers de hoge 17-OHP-spiegels kunnen niet aan een placentaire productie worden toegeschreven wegens de geringe capaciteit tot 17 $\alpha$ -hydroxylering. Bij patient 12 (figuur 7.6) werden na week 8 uitzonderlijk hoge T4 en FT4-concentraties gemeten. Het lijkt hier eerder een effect van progesteron en/of 17-OHP dan van oestradiol, aangezien de serumspiegels van oestradiol binnen het referentiegebied lagen.

Bij patient 14, bij wie één van de twee zwangerschappen in week 8 in een vruchtdood eindigde, lag het niveau van de hCG-metingen lager dan



Figuur 7.6: Verloop van een aantal parameters, gemeten bij patient 12, uitgezet in het responsmodel van de placebogroep

bij de overige twee intact gebleven gemellizwangerschappen. Verder kwam de intrauteriene vruchtdood bij patient 14 niet in de gemeten hormonale parameters tot uiting. De overige hormonale parameters bij gemellizwangerschappen lieten in het algemeen een verloop zien, dat binnen het referentiegebied voor eenlingzwangerschappen lag.

#### 7.4. Perinatale sterfte

In de onderzoeksgroep trad tweemaal een perinatale sterfte op.

Patient 03, 26 jaar, gravida 1, Prolutongroep.

De algemene en familieanamnese vermeldde geen bijzonderheden. Na het staken van orale contraceptie was sprake van een hypogonadotrope, hypo-oestrogene amenorrhoe, welke niet op toediening van clomifeencitraat reageerde. De zwangerschap ontstond na ovulatieinductie door middel van hMG en hCG. Bij een zwangerschapsduur van 7-2 weken (MA) kon echoscopisch hartactie bij het embryo worden aangetoond. Aansluitend werd, na bloedafname in verband met het onderzoek, de eerste injectie Proluton-Depot<sup>R</sup> toegediend. In totaal werden zes injecties gegeven; de laatste injectie bij een zwangerschapsduur van 12-2 weken. Bij 14 weken werd echoscopisch een abnormale transsoniteit (diameter 2.5 cm) in het foetale abdomen waargenomen. Na de twintigste week werden multiple transsone holten in het abdomen gezien, terwijl de oorspronkelijke transsone ruimte iets in omvang afnam. De maximale afmeting van de abnormale transsoniteiten bedroeg 7x8x11 cm bij een zwangerschapsduur van 29 weken. Er was nauwelijks vruchtwater aanwezig. De gedachten gingen uit naar een afsluiting van het distale urinewegsysteem als oorzaak van deze echoscopische bevindingen. Vanaf de 22e week trad een toenemende groeivertraging van de foetus op. Een partus arte prematurus bij een amenorrhoe duur van 34 weken werd overwogen. Echter bij een amenorrhoe duur van bijna 30 weken trad spontane weeënactiviteit op. Het kind dat spontaan werd geboren had een gewicht van 1330 gram en een Apgarscore van 1 na één minuut. De buik was sterk opgezet en er was sprake van misvormde uitwendige mannelijke genitalia. Het kind is vijf minuten post partum overleden. De placenta woog 280 gram en vertoonde tekenen van ischaemische infarctering. De navelstreng bevatte slechts twee vaten.

De voornaamste patholoog-anatomische bevindingen (collegae F. v.d. Molengraaf en K. Kubat, Sint Radboudziekenhuis, Nijmegen) waren: een dysmature, premature neonatus van het mannelijk geslacht. De testes zijn beiderzijds niet ingedaald, er is geen hypospadie. De gonaden werden niet microscopisch onderzocht. Verder congenitale afwijkingen: urethra-atresie, anusatresie, urineblaashypertrofie met enorme dilataties en hydro-ureteren beiderzijds. Bij microscopisch onderzoek werd in alle onderzochte cellen een geslachtschromatine aangetroffen, hetgeen pleit voor een vrouwelijk chromosomenpatroon. In tegenstelling tot de uitwendig mannelijke geslachtskenmerken bleek er bij chromosomaal onderzoek van de foetus inderdaad een vrouwelijk chromosomenpatroon (46,XX) te bestaan.

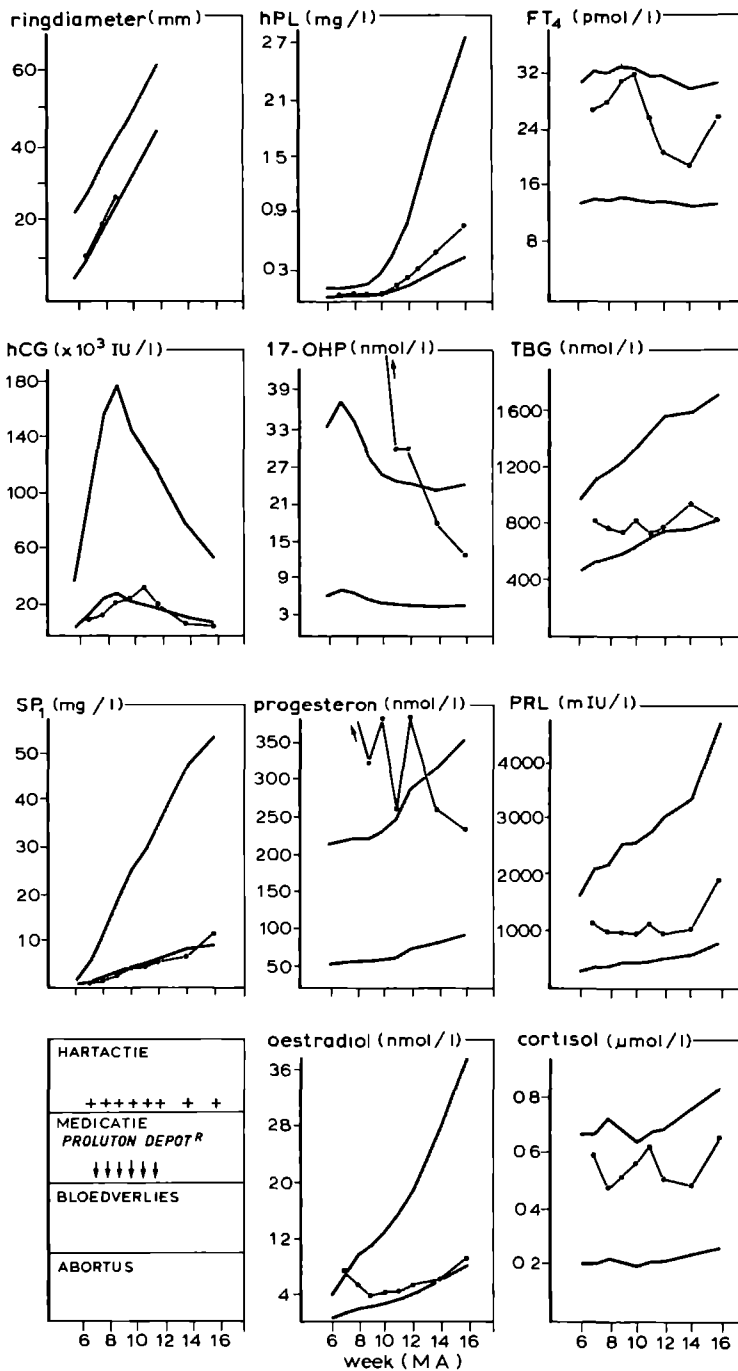
### Bespreking

Er zijn enkele antenataal gediagnostiseerde afsluitingen van de foetale urethra beschreven (Garrett et al., 1975; Katz et al., 1980; van Geijn et al., 1982; Korenromp et al., 1982). Ook de casus van patient 03 werd reeds eerder beschreven (Boer en Wolters-Everhardt, 1982). Garrett et al. (1975) beschreven een geval met obstructie van de urethra en uitzetting van blaas en urinewegen, waarbij het kind bij een amenorrhoeëduur van 34 weken levenloos werd geboren. De navelstreng bevatte slechts twee vaten en de testes waren beiderzijds niet ingedaald. De anus bleek open te zijn. Obstructie van de urethra komt twintig keer frequenter voor bij jongens dan bij meisjes. Het niet indalen van de testes is secundair aan het ruimte innemend proces i.c. de overvolle blaas (Smith, 1982). Soms lukt het reeds intrauterien de overvolle foetale blaas te draineren (van Geijn et al., 1982).

Er werd bij patient 03 een afname van de diameter van de oorspronkelijke transsonale ruimte waargenomen en vervolgens trad er een oligohydramnion op. Dit hangt mogelijk samen met beschadiging van de nier en afname van de nierfunctie (Korenromp et al., 1982). Bij onze patient bestond een combinatie van anusatresie, urethra-atresie, twee vaten in de navelstreng en een discrepantie tussen het uitwendig en het chromosomaal geslacht. Het voorkomen van een 46,XX chromosomenpatroon bij een man staat bekend als het XX male syndrome (de la Chapelle et al., 1964). De incidentie bedraagt één op 15-45 duizend mannelijke pasgeborenen. De exacte oorzaak is onbekend.

In het responsmodel (figuur 7.7) zijn een aantal hormonale gegevens van patient 03 weergegeven. De concentraties van hCG, SP<sub>1</sub> en hPL, welke de trofoblastfunctie weerspiegelen, zijn vrij laag. Daarentegen is de serumconcentratie van 17-OHP en van progesteron tussen de 7e en de 10e week zeer hoog. Een vergelijkbaar hoge 17-OHP-uitscheiding werd gezien bij patient 07 en 60, beide uit de Prolutongroep, en bij twee gemelligraviditeiten (patient 12 en 19). Een hoge progesteronconcentratie tussen de 7e en 10e week werd verder gezien bij patient 07, 12, 60 en 72. Bij al deze patienten waren de zwangerschappen ontstaan na ovulatieinductie; in vier van de zes gevallen met hMG/hCG. De hoge uitscheiding van 17-OHP en progesteron kan worden verklaard door een hogere luteale activiteit ten gevolge van ovulatieinductie (Gerhard en Runnebaum, 1979; Soules et al., 1981). Bij overstimulatie van de ovaria kunnen tijdens een daaropvolgende zwangerschap zeer hoge 17-OHP-waarden worden gevonden (Exalto, 1979). Het is echter niet bekend in welke mate de 17-OHP-C injecties bij deze patiente na week 7 tot verhoging van de gemeten serumspiegels van 17-OHP hebben bijgedragen. Er zijn enkele gevallen van uitzetting van de foetale blaas in combinatie met een verhoogd alfa-foetoproteïnegehalte in het serum van de moeder beschreven (Nevin et al., 1978; Korenromp et al., 1982). Bij de hierboven beschreven patiente lag het AFP-gehalte tot en met de 16e week van de zwangerschap binnen het referentiegebied.

De vraag naar een eventueel causaal verband tussen toediening van Proluton-Depot<sup>R</sup> en het ontstaan van de beschreven congenitale afwijking is moeilijk te beantwoorden. Een agenesie van de urethra in combinatie met een vagina-atresie, leidend tot een grote mucocoele van blaas en uterus, werd beschreven bij een kind met kenmerken van pseudohermafrodisme. De moeder had tussen de 13e en 20e week van de zwangerschap wekelijks 250 mg 17-OHP-C intramusculair toegediend gekregen (Cope en Emelife, 1965). Daarnaast is melding gemaakt van een gedeeltelijke afsluiting van de blaashals, leidend tot hydronefrose, secundair aan een hydrocolpos ten gevolge van een gestenoseerde vagina bij een vier maanden oud meisje. Bij dit meisje was tevens sprake van clitorisvergroting. Haar moeder gebruikte tussen de 8e en 20e week van de zwangerschap 20 mg dydrogesteron per dag en 250 mg 17-OHP-C per week (Roberts en West, 1977). Tenslotte werd melding gemaakt van een prematuur geboren jongetje met een onduidelijk geslacht en niet ingedaalde testes, waarvan de moeder tijdens het eerste trimester van de zwanger-



Figuur 7.7: Verloop van een aantal parameters, gemeten bij patient 03, uitgezet in het responsmodel van de Prolutongroep

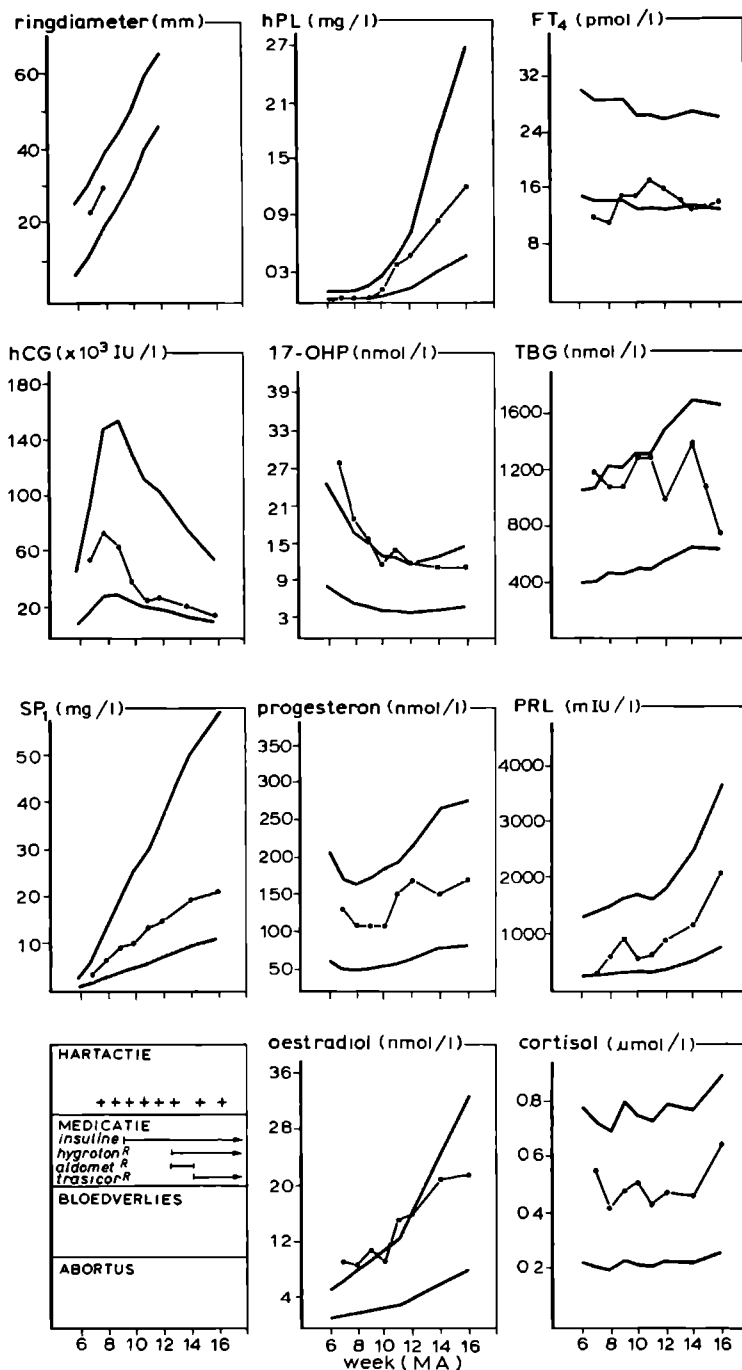
schap Proluton-Depot<sup>R</sup> had gebruikt (Evans et al., 1980). De aanleg en ontwikkeling van het urogenitaal stelsel tijdens de embryonale periode is een ingewikkeld en geleidelijk verlopend proces dat rond de derde week na de bevruchting begint en pas tegen het einde van de derde maand is voltooid (Hamilton et al., 1966). Vooral in deze periode kunnen exogene noxen het ontwikkelingsproces verstoren. Echter - zoals reeds eerder is betoogd (hoofdstuk 3.7) - kan een causaal verband tussen toediening van bepaalde stoffen en het optreden van aangeboren afwijkingen zeer moeilijk worden aangetoond.

Patient 44, 31 jaar, gravida 4, para 2, placebogroep.

De algemene anamnese vermeldt op 17-jarige leeftijd een medicamenteus behandelde hyperthyreoidie en hypertensie. De familieanamnese is eveneens belast voor hypertensie. De eerste twee zwangerschappen van patiente eindigden respectievelijk in een partus immaturus bij een amenorrhoeë van 27 weken en een partus prematurus bij een amenorrhoeë van 29 weken. In beide gevallen was sprake van een intrauteriene vruchtdood. Bij een amenorrhoeë van ruim 20 weken werd tijdens de derde graviditeit, in verband met een "missed abortion", een curettage verricht. Tijdens de graviditeiten werd patiente wegens hypertensie behandeld met een zoutbeperkt dieet, diuretica en antihypertensiva. Het intraveneus pyelogram en het hysterosalpingogram waren normaal. Beide partners hebben een normaal karyogram.

De huidige zwangerschap ontstond na een ovulatieinductie met hMG en hCG wegens een anovulatoire oligomenorrhoe. Vanaf een zwangerschapsduur van 6<sup>+4</sup> weken kreeg patiente in verband met de anamnese 12 eenheden insuline Monotard<sup>R</sup> 1 dd s.c. en een aangepast dieet. Bij een amenorrhoeë van bijna 11 weken werd patiente ingesteld op Aldomet<sup>R</sup> 3 dd 250 mg en Hygroton<sup>R</sup> 3x50 mg per week. Na enkele weken werd de Aldomet<sup>R</sup>-medicatie door Trasacor<sup>R</sup> 3 dd 40 mg vervangen. Vanaf een zwangerschapsduur van 30 weken werd patiente opgenomen in verband met een tensiestijging en groeivertraging. Bij een amenorrhoeë van ruim 32 weken werd de zwangerschap getermineerd door middel van een sectio caesarea wegens hypertensie, proteïnurie, groeiachterstand, oligohydramnion en een afwijkend cardiotocogram. Er werd een dysmature jongen met een gewicht van 1160 gram geboren. De pH van het arterieel navelstrengbloed bedoeg 7.16. De placenta woog 170 gram. Het





Figuur 7.8: Verloop van een aantal parameters, gemeten bij patient 44, uitgezet in het responsmodel van de placebogroep

kind is op de zesde dag post partum ten gevolge van een pseudomonas-sepsis overleden. Er werd geen obductie verricht.

## Bespreking

Bij patient 44 lagen nagenoeg alle gemeten endocriene parameters gedurende de eerste 16 weken van de zwangerschap binnen het referentiegebied. De 17-OHP- en oestradiolspiegels lagen in de buurt van de  $\hat{P}_{95}$ -grens van het referentiegebied (zie figuur 7.8). De hoge 17-OHP-spiegels zijn mogelijk te verklaren door de invloed van ovulatie-inductie (hMG/hCG) op het ovarium. De (niet getoonde) waarden van TSH waren hoog-normaal, hetgeen in overeenstemming is met de lage FT4 waarden. De DHEAS-spiegels lagen gedurende de gehele observatieperiode boven de  $\hat{P}_{95}$ -grens, terwijl de DHEA-spiegels in het referentiegebied lagen. Bij deze casus met postnatale sterfte was het endocriene profiel van de zwangerschap in het eerste trimester - zoals te verwachten - niet afwijkend van de overige, ongestoord verlopen zwangerschappen.

ONDERLINGE RELATIES TUSSEN VERSCHILLENDE PARAMETERS8.1. Ordening van enkele parameters bij de bepaling van de zwangerschapsduur in het eerste trimester

In het eerste trimester van de zwangerschap kan de zwangerschapsduur zowel met behulp van echoscopisch onderzoek als met hormonale metingen vrij nauwkeurig worden bepaald (Piirainen, 1975; Robinson en Fleming, 1975; Whittaker et al., 1983; Westergaard et al., 1983). Hiertoe kunnen vanaf vijf à zes weken (MA) enerzijds de diameter van de zwangerschapsring, de KSL of DBP, anderzijds het hCG, hPL of SP<sub>1</sub> worden gemeten. De termijn kan met behulp van hCG-metingen slechts tot acht à negen weken (MA) betrouwbaar worden bepaald (Dhont et al., 1982). Dit hangt samen met het plateau in de hCG-uitscheiding rond de negende week (Ahmed et al., 1984; Lagrew et al., 1984).

In ons materiaal werd de waarde van enkele echoscopische en hormonale parameters ten aanzien van de bepaling van de zwangerschapsduur met elkaar vergeleken. De parameter met een sterke monotone veranderlijkheid in tijd en met een relatief geringe interindividuele variatie voor elk tijdstip van de zwangerschap zal het meest geschikt zijn om de termijn van de zwangerschap tijdens het eerste trimester vast te leggen. Er werd nagegaan welke parameter aan deze voorwaarden het best bleek te voldoen. Om de waarde van één enkele waarneming met betrekking tot de termijnbepaling aan te geven werd voor de verschillende perioden van de zwangerschap de gestandaardiseerde toename berekend. De gestandaardiseerde toename  $\Delta$  over de periode van  $t_1$  naar  $t_2$  werd gedefinieerd als

$$\Delta = \left| \frac{m_2 - m_1}{\frac{s_2 + s_1}{2}} \right|,$$

waarin  $m$  en  $s$  het steekproefgemiddelde en de standaarddeviatie van de echoparameters c.q. logaritme van de serumconcentratie van de hormonale parameters op een bepaald tijdstip zijn.

Bij de vergelijking van echoscopische en hormonale parameters blijkt dat in het gehele eerste trimester, gebruikmakend van één enkele waarneming, de termijn het beste is te bepalen met behulp van een echo-parameter (tabel 8.1). Indien gebruik wordt gemaakt van een hormonale

Tabel 8.1: De gestandaardiseerde toename ( $\Delta$ ) van echoscopische en hormonale parameters over verschillende perioden van de zwangerschap in Prolutongroep (Prol) en placebogroep (Plac)

Parameter	Periode van de zwangerschap					
	week 6-8		week 8-12		week 12-16	
	Prol	Plac	Prol	Plac	Prol	Plac
Ringdiameter	2.40	2.73				
KSL			7.94	6.99		
DBP					5.39	4.57
hCG	2.41	2.01				
F-8hCG	1.67	1.64				
SP <sub>1</sub>	2.79	2.68	2.26	2.20	0.91	2.01
hPL	0.30	-0.01	3.77	3.85	1.41	3.29

parameter, kan tot de achtste week de termijn met behulp van een hCG- of een SP<sub>1</sub>-meting het best worden bepaald. Vanaf de achtste week verdient echter meting van de hPL-spiegel de voorkeur om de termijn van de zwangerschap te bepalen. De berekeningen in tabel 8.1 laten alleen een uitspraak toe over de onderlinge waarde van de verschillende parameters met betrekking tot de termijnbepaling. Getallen met betrekking tot de nauwkeurigheid van procedures ter bepaling van de zwangerschapsduur worden hier niet gegeven, aangezien dit buiten het bestek van het onderzoek ligt. Bij de echoscopische metingen is de nauwkeurigheid waarmee de termijn kan worden bepaald mede afhankelijk van de periode in de zwangerschap. In het begin van het eerste trimester wordt de diameter van de zwangerschapsring gemeten, vervolgens de kruin-stuit-lengte en tenslotte de distantia biparietalis. Deze keuze werd in ons onderzoek reeds gemaakt op basis van gegevens uit de literatuur (hoofdstuk 1.4.3).

De sterkte van de samenhang tussen een bepaalde hormonale parameter en de zwangerschapsduur kan in een correlatiecoëfficiënt worden uitgedrukt. Een hoge correlatiecoëfficiënt geeft aan dat een toename van de zwangerschapsduur goed wordt weerspiegeld in een stijging van de hormoonconcentratie in het serum van de zwangere. Uit tabel 8.2 blijkt

Tabel 8.2: De verdeling over de zwangeren van de correlatiecoëfficiënten tussen zwangerschapsduur en serumparameterwaarde (log) in de periode tussen 8 en 16 weken

Parameter	Verdeling correlatiecoëfficiënten					
	Prolutongroep			Placebogroep		
	P10	P50	P90	P10	P50	P90
hPL	0.94	0.96	0.99	0.93	0.97	0.99
SP <sub>1</sub>	0.76	0.95	0.98	0.78	0.97	0.99
AFP	0.87	0.96	0.99	0.91	0.95	0.99

dat bij 90% van alle zwangeren in de periode tussen 8 en 16 weken de correlatiecoëfficiënt tussen de hPL-spiegel en de zwangerschapsduur boven 0.93 lag. Ook hieruit blijkt dat na de achtste week de groei van de jonge zwangerschap door de stijgende hPL-spiegel goed tot uitdrukking wordt gebracht. Voor de achtste week wordt de groei in de zwangerschap het best beschreven door de serumparameter SP<sub>1</sub> en hCG-intact, zoals blijkt uit tabel 8.1 en figuur 6.5 en 6.7.

## 8.2. hCG-concentraties en het geslacht van de foetus

Er zijn aanwijzingen dat de maternale serumspiegels van hCG en de vrije alfa- en bèta-subunits gedurende de eerste helft van de zwangerschap bij een zwangerschap met een vrouwelijke foetus hoger zijn dan bij mannelijke foetus (Deville et al., 1980). Andere onderzoekers konden geen verband tussen het geslacht van de foetus en de hCG-spiegels in het eerste trimester aantonen (Clements et al., 1976). In het derde trimester werden door enkele auteurs bij zwangeren met een vrouwelijke foetus significant hogere hCG-spiegels vastgesteld ten opzichte van zwangeren met een mannelijke foetus (Brody en Carlström, 1965; Boroditsky et al., 1975). Ook in navelstrengbloed werden bij vrouwe-

lijke pasgeborenen hogere hCG-spiegels gemeten dan bij mannelijke pasgeborenen (van der Meijden et al., 1979). Door anderen kon evenwel geen correlatie tussen het serum hCG en het foetale geslacht worden gevonden (Spellacy et al., 1975).

In ons onderzoek lagen de gemiddelde serumconcentraties van het hCG en van de vrije hCG B-subunit bij zwangeren met een vrouwelijke foetus hoger dan bij zwangeren met een mannelijke foetus (tabel 8.3). De serumspiegels van het hCG werden met elkaar vergeleken aan het begin (week 8) en het einde (week 12) van de injectieperiode, teneinde een indruk over de invloed van Proluton-Depot<sup>R</sup> op het verloop van deze spiegels te verkrijgen. Het meest duidelijke verschil in hCG-concentratie tussen zwangeren met een mannelijke foetus en zwangeren met een vrouwelijke foetus werd in week 12 in de Prolutongroep vastgesteld. Echter de gevonden verschillen, zoals in tabel 8.3 gepresenteerd, waren niet statistisch significant.

Tabel 8.3: Vergelijking van hCG- en vrije hCG B-subunit-spiegels met het geslacht van de foetus in week 8 en week 12, uitgesplitst naar Proluton- en placebogroep

	Prolutongroep		Placebogroep	
	vrw foetus n=8	ml foetus n=18	vrw foetus n=16	ml foetus n=11
<hr/>				
hCG				
$\bar{x} \pm SD$ (IU/L)				
week 8	752 $\pm$ 311	704 $\pm$ 308	779 $\pm$ 244	707 $\pm$ 357
week 12	684 $\pm$ 333	485 $\pm$ 200	551 $\pm$ 280	459 $\pm$ 210
vrije hCG B-subunit				
$\bar{x} \pm SD$ (IU/L)				
week 8	9.7 $\pm$ 7.5	7.4 $\pm$ 5.6	16.1 $\pm$ 10.9	12.5 $\pm$ 12.9
week 12	6.6 $\pm$ 7.2	3.0 $\pm$ 1.8	5.9 $\pm$ 5.5	5.0 $\pm$ 6.1

Voor het voorgaand beschreven verschijnsel is geen goede verklaring voorhanden. Het verschil in serum hCG-concentraties tussen vrouwen die zwanger zijn van een mannelijke foetus danwel van een vrouwelijke foetus zou kunnen worden verklaard door een regulerende invloed van de foetale gonaden op de hCG-productie (Haning et al., 1983). De hogere

spiegels androgenen bij mannelijke foetus in het eerste trimester (Nagamani et al., 1979) zouden een remmende invloed op de hCG-productie kunnen hebben (Deville et al., 1980).

### 8.3. Recidiverende abortus en schildklierparameters

Er zijn in de literatuur aanwijzingen dat bij patienten met twee of meer abortus in de anamnese in week 12 van de zwangerschap significant lagere TBG-waarden ten opzichte van een controlegroep kunnen worden gevonden. De meeste patienten in het betreffende onderzoek werden tijdens de zwangerschap met progestagenen behandeld, waarvan werd aangenomen dat dit geen invloed op de schildklierfunctie had (Winikoff en Malinek, 1975).

In onze studie hadden vier patienten in de Prolutongroep (nrs 31, 34, 36 en 52) en vijf patienten in de placebogroep (nrs 06, 15, 29, 30 en 50) twee of meer abortus in de anamnese. De gemiddelde TBG-concentraties van deze patienten werden vergeleken met de gemiddelde TBG-concentraties van de overige patienten uit de Proluton- respectievelijk placebogroep. Hierbij werden geen verschillen gevonden, zoals uit tabel 8.4 blijkt. Alle p-waarden, voor elke week berekend met behulp

Tabel 8.4: Vergelijking van TBG-concentraties in mmol/L ( $\bar{x} \pm SD$ ) tussen patienten met twee of meer abortus in de anamnese en de overige patienten uit de Proluton- en placebogroep

Week	Prolutongroep		Placebogroep	
	recidiverende abortus n=4	overige patienten n=21	recidiverende abortus n=5	overige patienten n=20
8	813±262	841±151	820±207	799±241
9	863±399	893±133	820±233	796±273
10	970±458	965±182	882±273	842±217
11	1080±279	1031±181	982±275	835±262
12	1093±385	1120±175	1100±340	921±214
14	1218±323	1115±155	1092±296	1102±293
16	1223±509	1236±246	983±343	1117±331

van de toets van Wilcoxon (twee steekproeventoets), waren in de Prolutongroep groter dan 0.32 en in de placebogroep groter dan 0.34. De waarnemingen van Winikoff en Malinek (1975) konden door ons, evenals eerder door Exalto (1979), niet worden bevestigd. Overigens blijkt uit ons onderzoek dat toediening van progestagenen tijdens de zwangerschap invloed op de serumparameters van de schildklierfunctie kan hebben (tabel 6.8). De resultaten van het eerder genoemde onderzoek (Winikoff en Malinek, 1975) kunnen door de toegediende progestagenen zijn beïnvloed.

#### 8.4. Invloed van ovulatieinductie op de hormoonspiegels tijdens de zwangerschap

Wanneer een zwangerschap ontstaat na ovulatieinductie kunnen de hormoonspiegels tijdens de eerste weken van de zwangerschap worden beïnvloed. Na ovulatieinductie met clomifeencitraat werden tot en met de 13e week van de zwangerschap ten opzichte van een controlegroep significant hogere 17-OHP-spiegels waargenomen (Soules et al., 1981). Ook de serum progesteronspiegels lagen in het eerste trimester van de zwangerschap na ovulatieinductie met clomifeencitraat of gonadotrofinen hoger dan in de referentiezwangenschappen (Gerhard en Runnebaum, 1979). Dit verschijnsel wordt verklaard door een grotere corpus luteumactiviteit of het bestaan van meerdere corpora lutea na ovulatieinductie. Bij patienten met een overstimulatie van de ovaria na ovulatieinductie werden tijdens de graviditeit zeer hoge 17-OHP- en progesteronspiegels gemeten (Exalto, 1979; Gerhard en Runnebaum, 1979).

In ons onderzoek werden in de Proluton- en placebogroep de gemiddelde hormoonspiegels van patienten, bij wie de zwangerschap was ontstaan na ovulatieinductie met clomifeencitraat vergeleken met de hormoonspiegels van patienten die spontaan zwanger werden. In enkele gevallen werd clomifeencitraat met dexamethason, hCG of ethinyloestradiol gecombineerd. De gegevens hebben uitsluitend betrekking op voldragen eenlingzwangerschappen.

Uit tabel 8.5 blijkt, dat ovulatieinductie met clomifeencitraat niet tot uiting kwam in de gemiddelde concentraties van progesteron, 17-OHP en oestradiol.



Tabel 8.5: Vergelijking van de mediane hormoonconcentraties van patiënten die zwanger werden na ovulatieinductie met clomifeencitraat (CC) en patiënten die spontaan zwanger werden in Proluton- en placebogroep. De p-waarden werden berekend met de toets van Wilcoxon (twee steekproeven toets)

Hormoon	Prolutongroep			Placebogroep		
	ovulatie inductie met CC	geen ovulatie- inductie	p-waarde	ovulatie inductie met CC	geen ovulatie- inductie	p-waarde
	n=8	n=8		n=10	n=7	
Progesteron (nmol/L)						
week 8	96	91	0.37	76	67	0.30
week 16	165	180	1.00	140	160	0.62
17-OHP (nmol/L)						
week 8	14	12	0.17	9.7	8.6	0.38
week 16	13	9.6	0.24	9.2	8.6	0.46
Oestradiol (nmol/L)						
week 8	5.3	3.7	0.14	4.1	2.9	0.38
week 16	17.5	17.5	0.33	15.0	17.5	0.84

Alleen in week 8 lagen de mediane progesteron- en 17-OHP-waarden iets hoger in de groep zwangeren met ovulatieinductie door middel van clomifeencitraat ten opzichte van de spontaan ontstane zwangerschappen. Ovulatieinductie met clomifeencitraat had in onze studie geen duidelijke invloed op de hormoonspiegels tijdens de zwangerschap. Er waren onvoldoende gegevens voorhanden om de invloed van ovulatieinductie met gonadotrofinen te onderzoeken.

ALGEMENE BESCHOUWING EN CONCLUSIES

Spontane abortus is een frequent voorkomend verschijnsel bij de voortplanting van de mens. De oorzaak van een miskraam wordt voor meer dan de helft van de gevallen door chromosomale en/of aanlegstoornissen van de vrucht bepaald (Kirkels, 1966; Lauritsen, 1976). De meeste oorzaken van een spontane abortus zijn derhalve, althans na de conceptie, waarschijnlijk niet te beïnvloeden. Bij genetische oorzaken is een miskraam, vanuit het oogpunt van natuurlijke selectie, meestal een noodzakelijke gebeurtenis. Andere, niet genetisch bepaalde oorzaken van een spontane abortus, zoals hormonale stoornissen, zijn misschien wel voor therapeutische maatregelen toegankelijk. In hormonaal opzicht wordt in de eerste weken van de graviditeit aan het corpus luteum een belangrijke taak voor het behoud van de zwangerschap toegekend. Na de negende à tiende week neemt de placenta de noodzakelijke hormoonproductie van het corpus luteum over. Dit wordt de "luteo-placentaire shift" genoemd (Csapo et al., 1972).

Het corpus luteum produceert naast oestrogenen en progesteron tevens het hormoon 17alfa-hydroxyprogesteron (17-OHP). De placenta daarentegen is niet of nauwelijks in staat via hydroxylering het progesteron in 17-OHP om te zetten. Aan progestativa wordt een zwangerschapsbehoudend effect toegekend. Wanneer vóór het einde van de zevende week (MA) het corpus luteum werd verwijderd, kon toediening van 17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat (17-OHP-C) of progesteron in een aantal gevallen het optreden van een spontane miskraam voorkomen (Csapo en Pulkkinen, 1978; Pulkkinen, 1982). Wellicht is bij een aantal zwangerschappen een gunstig effect te verwachten van toediening van een extra dosis progestagenen. Echter, het nut van hormoonsuppletie ten aanzien van reductie van het aantal abortus kon in klinische studies niet worden aangetoond (Shearman en Garrett, 1963; Goldzieher, 1964; Tognoni et al., 1980). Dit kan enerzijds worden verklaard doordat hormonale stoornissen in de aetiologie van abortus slechts een relatief kleine

plaats innemen. Anderzijds is het niet mogelijk gebleken patiënten, die voor hormoonsuppletie tijdens de graviditeit in aanmerking komen, te selecteren. Er is dus een zeer grote groep patiënten nodig om het therapeutisch effect van hormoontoediening ter voorkoming van een spontane abortus te kunnen meten.

In oudere studies naar het therapeutisch effect van hormoontoediening tijdens de zwangerschap werd geen gebruik gemaakt van echoscopisch onderzoek. Met behulp van echoscopisch onderzoek kan een inzicht in de vitaliteit van de zwangerschap worden verkregen. Het aantonen van embryonale hartactie is het belangrijkste teken van vitaliteit. Wanneer na een zwangerschapsduur van acht weken geen embryonale hartactie aantoonbaar is, kan hiermee een groot aantal patiënten worden geselecteerd, bij wie hormonale therapie niet zinvol is, aangezien in bijna al deze gevallen een spontane abortus volgt. Wanneer bij een ongecompliceerd verlopende zwangerschap vóór het einde van de tiende week embryonaal leven wordt aangetoond, bestaat er hierna slechts een kans van 2-3% op een spontane abortus of partus immaturus (Christiaens en Stoutenbeek, 1984; Gilmore en McNay, 1985). Het is te verwachten dat het relatieve aandeel van (niet te beïnvloeden) chromosomale afwijkingen als oorzaak van een spontane abortus na het aantonen van embryonaal leven waarschijnlijk geringer is dan bij de gehele groep spontane abortus (Lauritsen, 1976; Kajii et al., 1980). Echter, om in deze groep een reductie van het percentage abortus van 3 naar 2% te kunnen bewerkstelligen, bijvoorbeeld door hormonale therapie, zijn 6360 patiënten, verdeeld in twee groepen, nodig om met een kans van 80% een statistisch significant ( $p=0.05$ ) verschil ten gevolge van de ingestelde therapie te kunnen vaststellen (Doesburg, 1984). Derhalve kon tot dusver, evenals in deze studie, het theoretisch aanwezig nut van hormoonsuppletie tijdens bedreigde zwangerschappen in de klinische praktijk niet worden bevestigd.

Van de in Nederland geregistreerde progestagenen ter behandeling van een "dreigende of habituele abortus" ontbreken zowel gegevens over het klinisch nut als gegevens over de hormonale invloed van deze preparaten op de jonge zwangerschap. Onze studie heeft getracht meer inzicht te geven in de hormonale effecten van toediening van een progestagene stof tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Hiertoe werd het 17-OHP-C dan wel een placebo dubbelblind aan 63 zwangeren wekelijks tussen de zevende en twaalfde week toegediend. Het 17-OHP-C is

een krachtig werkzame progestagene stof welke in Nederland verkrijgbaar is onder de naam Proluton-Depot<sup>R</sup>. Tot op heden kon aan progestagenen, toegediend tijdens de zwangerschap, geen teratogeen effect worden toegeschreven (Heinonen et al., 1977; overzicht: Wilson en Brent, 1981; Katz et al., 1985). Er zijn enkele casuïstische mededelingen, waarin een relatie wordt gelegd tussen het gebruik van 17-OHP-C tijdens de zwangerschap en het optreden van aangeboren afwijkingen bij het kind (Cope en Emelife, 1965; Roberts en West, 1977; Aarskog, 1979; Evans et al., 1980). Echter in studies met controlegroepen (LeVine, 1965; Tognoni et al., 1980; Varma en Morsman, 1982) en in een prospectieve epidemiologische studie (Michaelis et al., 1983) bleek toediening van 17-OHP-C tijdens het eerste trimester van de graviditeit geen invloed te hebben op het vóórkomen van aangeboren afwijkingen bij de kinderen.

Voor onze studie werden zwangeren geselecteerd, van wie werd aangenomen dat zij een verhoogde kans op een spontane abortus hadden. Niemand van de geselecteerde groep zwangeren vertoonde ten tijde van opname in het onderzoek klinische verschijnselen van een dreigende abortus.

- In de bestudeerde groep zwangeren bedroeg het percentage abortus 11.6% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 5.1-21.6%). Het abortuspercentage na aangetoond embryonaal leven in week 7 bedroeg 4.7% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1.0-13.1%).

- Uit het onderzoek bleek dat de gemiddelde concentraties van 17-OHP in het serum in de gesuppleerde groep ten opzichte van de placebogroep significant ( $p < 0.001$ ) waren verhoogd (tabel 6.8). Ook de gemiddelde concentraties van het progesteron en oestradiol lagen in de gesuppleerde groep hoger dan in de placebogroep, hoewel geen significant verschil werd aangetoond. Er was een duidelijke correlatie tussen de 17-OHP- en progesteronconcentratie. Vrouwen met een hoge 17-OHP-spiegel tijdens het eerste trimester hadden in het algemeen ook een hoge progesteronspiegel (tabel 6.9).

- Verder bleek in onze studie dat onder invloed van 17-OHP-C de gemiddelde prolactineconcentraties ten opzichte van de placebogroep significant ( $p=0.04$ ) waren verhoogd (tabel 6.8). Dit kan worden verklaard door hogere oestradiolspiegels in de gesuppleerde groep, aangezien oestradiol een stimulerend effect heeft op de lactotrope cellen van de hypofyse (Yen et al., 1974). Het ontbreken van een duidelijke correlatie tussen de oestradiol- en prolactinespiegels tijdens de injectie-

periode met 17-OHP-C (week 8 tot en met week 12) pleit hier evenwel tegen. Tijdens de zwangerschap wordt prolactine ook in de decidua geproduceerd (Fukamatsu et al., 1984; Kletzky et al., 1985). Progesteron kan de prolactinesecretie in het endometrium stimuleren (Ying et al., 1985). Echter het prolactine dat door de decidua wordt geproduceerd komt nauwelijks in de maternale circulatie terecht (overzicht: Josimovich, 1983), zodat het hier gemeten serumprolactinegehalte van maternale oorsprong is. Derhalve heeft naast het oestradiol mogelijk ook het progesteron een stimulerende invloed op de hypofysaire prolactineproductie. Er zijn geen aanwijzingen dat verhoogde prolactinespiegels een nadelige invloed op de ontwikkeling van de jonge zwangerschap hebben (Lenton et al., 1982b; Jouppila en Ylikorkala, 1984). Daarentegen beweren sommige auteurs dat lage prolactinespiegels kunnen leiden tot een insufficiënt werkend corpus luteum en vervolgens zouden kunnen leiden tot een spontane abortus (Peer et al., 1983).

- De schildklierparameters werden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap door toediening van 17-OHP-C beïnvloed. Het meest duidelijk was de stijging van de gemiddelde TBG-concentratie in de gesuppleerde groep ten opzichte van de placebogroep (tabel 6.8:  $p=0.02$ ). Dit effect nam af na het staken van de 17-OHP-C toediening in week 12 (figuur 6.20). De geringe correlatie tussen de oestradiol- en TBG-waarden (tabel 6.11) pleit ervoor dat het 17-OHP-C waarschijnlijk een rechtstreekse invloed op de TBG-synthese heeft, zonder tussenkomst van oestradiol. Mogelijk worden de TBG-concentraties in het serum tijdens de zwangerschap zowel door progesteron als door oestrogenen beïnvloed, doch in de literatuur zijn geen gegevens omtrent een invloed van progestagenen op de TBG-synthese gevonden. In onze studie kon geen verschil in de gemeten TBG-concentraties tussen zwangeren met twee of meer abortus in de anamnese en de overige zwangeren in de onderzoeksgroep worden vastgesteld (tabel 8.4). De onderzoeksresultaten van een eerdere studie hieromtrent (Winikoff en Malinek, 1975) konden derhalve niet worden bevestigd. De overige verschuivingen in de schildklierparameters onder invloed van 17-OHP-C zijn waarschijnlijk secundair aan de veranderingen van de TBG-spiegels. Een rechtstreekse invloed van 17-OHP-C op de schildklier, danwel via een placentaire hormoon-synthese, is evenwel niet uit te sluiten. De gemiddelde T3, T4 en FT4-spiegels lagen in de Prolutongroep hoger dan in de placebogroep (figuur 6.17 t/m 6.19). Dit verschil was alleen voor de verdeling van

de T4-concentraties significant ( $p=0.05$ ). De gemiddelde TSH-concentraties lagen als gevolg van de hogere T4-spiegels door een negatieve terugkoppeling in de gesuppleerde groep op een lager niveau dan in de placebogroep (figuur 6.16). Toediening van progestagenen bleek ook buiten de zwangerschap een verhoging van de FT4-spiegels te kunnen bewerkstelligen (Malkasian en Mayberry, 1970). Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur dat de gevonden veranderingen in de schildklierparameters ten gevolge van toediening van 17-OHP-C een nadelige invloed op de ontwikkeling van de graviditeit hebben. Immers, het TBG passeert de placenta in het geheel niet, terwijl het T3 en T4 de placentabarriere nauwelijks kunnen passeren (overzicht: Rolland en Boon, 1977). Het is overigens nooit bewezen dat een lichte hyperthyreoïdie de zwangerschap nadelig beïnvloedt (Prout, 1975).

- De gemiddelde serumconcentraties van de vrije hCG  $\beta$ -subunit lagen tijdens de gehele injectieperiode in de Prolutongroep lager dan in de placebogroep (figuur 6.6). Dit effect kan mogelijk aan 17-OHP-C worden toegeschreven aangezien in week 8 de gemiddelde hormoonconcentraties in de twee groepen op een verschillend niveau lagen en dit verschil tijdens de gehele injectieperiode gehandhaafd bleef. Uit in-vitro onderzoek bleek dat de productie van de vrije hCG  $\beta$ -subunit door trofoblastweefsel zowel onder invloed van progesteron significant kan dalen (Wilson et al., 1980) als door progesteron kan worden gestimuleerd (Cole et al., 1985). Ook in-vivo kan progesteron de productie van de vrije hCG  $\beta$ -subunit stimuleren (Yosef et al., 1984). In ons onderzoek bleek de vrije hCG  $\beta$ -subunit de enige trofoblastparameter te zijn, die in de gesuppleerde groep op een lager niveau lag dan in de placebogroep. Dit aspect verdient aandacht in verdere studies.

- Uit het verloop van de responscurven (hoofdstuk 6) blijkt dat de te weeggebrachte veranderingen in serumconcentraties van de verschillende parameters in de Prolutongroep ten opzichte van de placebogroep na week 8 gehandhaafd blijven. Het toegediende 17-OHP-C (500 mg i.m. per week) blijkt alleen het niveau van de responscurven te beïnvloeden, terwijl na week 8 het verloop van de responscurven in beide groepen nagenoeg gelijk is.

- De concentraties in het serum van hCG, hPL en  $SP_1$  werden niet door het geven van 17-OHP-C beïnvloed. Ook het verloop van de gemiddelde serumconcentratie van DHEA, DHEAS, AFP en cortisol lag in beide groepen op hetzelfde niveau (hoofdstuk 6).

- Bij vrouwen die zwanger waren van een vrouwelijke foetus werden in het eerste trimester van de zwangerschap gemiddeld hogere hCG-spiegels gevonden dan bij vrouwen met een mannelijke foetus in utero. Dit verschil was statistisch niet significant (tabel 8.3). De trend van een hogere maternale serum hCG-spiegel in geval van een vrouwelijke foetus in vergelijking tot een mannelijke foetus werd eerder in de literatuur beschreven (Deville et al., 1980). De oorzaak hiervan is vooralsnog onduidelijk. De hogere androgeenspiegels bij een mannelijke foetus hebben mogelijk een remmende invloed op de hCG-synthese.

- Door een aantal auteurs werd in de periode tussen de zevende en negende week van de zwangerschap, de periode van de luteo-placentaire shift, een daling in de progesteronspiegels gevonden (Mishell et al., 1973; Florensa et al., 1977; Exalto, 1979). Ook in onze studie kon in de placebogroep tijdens deze periode een daling in de gemiddelde progesteronspiegels worden vastgesteld. In de met 17-OHP-C gesuppleerde groep werd daarentegen geen daling in de gemiddelde progesteronspiegels waargenomen (figuur 6.10). Mogelijk wordt door toediening van 17-OHP-C minder progesteron in 17-OHP omgezet. Deze bevinding zou hormoonsuppletie bij corpus luteum insufficiëntie kunnen steunen, ware het niet dat de diagnose corpus luteum insufficiëntie moeilijk is te stellen en de klinische consequenties onvoldoende bekend zijn (hoofdstuk 2.2).

- In de literatuur werden tijdens het eerste trimester significant hogere 17-OHP-spiegels (Soules et al., 1981) en een tendens tot hogere progesteronspiegels (Gerhard en Runnebaum, 1979) ten opzichte van een controlegroep vastgesteld, indien een zwangerschap was ontstaan na ovulatieinductie met clomifeen citraat (Clomid<sup>R</sup> 50-100 mg per dag gedurende 5 dagen). Deze bevindingen konden in onze studie niet worden bevestigd, hetgeen mogelijk door een verschil in dosering van clomifeencitraat in onze studie ten opzichte van de gegevens in de literatuur is te verklaren (tabel 8.5). De invloed van de verschillende doseringen Clomid<sup>R</sup> op de progesteronconcentraties tijdens de zwangerschap kon niet worden onderzocht, omdat bijna alle zwangerschappen in de clomifeen-inductiegroep na hetzelfde doseringsschema met Clomid<sup>R</sup> waren ontstaan.

- Het verloop van de hormonale parameters tussen de 6e en de 16e week in het serum van vrouwen met een ongestoord verlopende eenlingzwangerschap werd in een responsmodel weergegeven (hoofdstuk 7). In het

responsmodel werden voor elke week van de zwangerschap de  $\hat{P}_5$  en  $\hat{P}_{95}$ -grenzen van de hormoonconcentraties aangegeven. Dit model werd gebruikt voor het beschrijven van de casuïstiek van zwangerschappen, welke eindigden in een spontane abortus na aangetoond embryonaal leven, van gemellizwangerschappen en van gevallen van perinatale sterfte.

Het bleek dat de serumprogesteronspiegels bij pathologisch verlopende zwangerschappen vooral door de endogene productie van progesteron werden bepaald. De dalende tendens in progesteronspiegels bij twee patienten, van wie de zwangerschap in een abortus eindigde, kon niet door suppletie met 17-OHP-C worden beïnvloed (figuur 7.2 en 7.3). De bespreking van de casuïstiek laat zien dat bij de evaluatie van de klinische resultaten van hormoontoediening tijdens de zwangerschap steeds de morfologie en het chromosomenpatroon van het abortusproduct moeten worden betrokken. Een casus illustreert dat de morfologische aanwijzingen voor het bestaan van een chromosomale afwijking niet altijd door de karyotypering van het abortusproduct kunnen worden bevestigd (hoofdstuk 7.2).

Bij vrouwen met een gemellizwangerschap lagen de hormonale parameters over het algemeen binnen het referentiegebied van de parameters gemeten bij vrouwen met een eenlingzwangerschap. Opvallend waren de hoge 17-OHP-spiegels in het serum van vrouwen met een gemellizwangerschap, aan wie geen suppletie met 17-OHP-C was gegeven (figuur 7.6). Deze hoge 17-OHP-spiegels kunnen worden toegeschreven aan het bestaan van meerdere corpora lutea in geval van meerlingzwangerschappen (Exalto, 1979).

In de onderzoeksgroep werd één kind prematuur geboren met ernstige congenitale afwijkingen, ondermeer aan de tractus genitalis terwijl tevens een discrepantie tussen het uitwendig en het chromosomaal geslacht werd vastgesteld (hoofdstuk 7.4). De moeder had in week 7 tot en met week 12 Proluton-Depot<sup>R</sup> gebruikt. Er werden zeer hoge serum 17-OHP-spiegels bij de zwangere gemeten, echter ook reeds voordat met de toediening van Proluton-Depot<sup>R</sup> was gestart. Een causaal verband tussen hormoontoediening en het vóórkomen van een congenitale afwijking is hier dan ook moeilijk aantoonbaar.

- In het individuele geval hebben hormoonbepalingen tijdens de zwangerschap slechts een beperkte waarde voor de prognose en behandeling van stoornissen in het verdere verloop van de graviditeit. Een uitzon-



dering vormt misschien het zwangerschapseiwit PAPP-A. Voor deze serumparameter wordt gesuggereerd dat hieraan, méér dan aan overige zwangerschapsparameters, een zekere voorspellende waarde mag worden ontleend ten aanzien van de afloop van de zwangerschap in geval van een dreigende abortus bij een zwangerschap met een levend embryo (Westergaard et al., 1985).

- De gemeten echoscopische parameters (diameter van de zwangerschapsring, kruin-stuit-lengte, distantia biparietalis, foetale hartslagfrequentie) werden niet door toediening van 17-OHP-C aan de zwangere beïnvloed (tabel 6.7).

De waarde van echoscopische en hormonale parameters werd met elkaar vergeleken. Het bleek dat echoscopische metingen beter voldeden dan hormoonbepalingen, zowel voor wat betreft het vervolgen van de ongestoorde zwangerschap en het vastleggen van de zwangerschapsduur (hoofdstuk 8.1), als voor het opsporen van stoornissen in het verloop van het eerste trimester van de graviditeit (hoofdstuk 7.2). Echoscopisch onderzoek tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geeft, met relatief weinig kosten, snel accurate informatie over de toestand van de zwangerschap aan arts en patient.

Indien in het kader van wetenschappelijk onderzoek naar endocriene oorzaken van abortus longitudinaal hormonaal onderzoek tijdens de jonge zwangerschap wordt verricht, kan het pakket aan bepalingen worden beperkt. Het rendement van bepaling van het  $SP_1$ , hPL, DHEA, DHEAS, T3, TSH en cortisol moet op basis van de onderzoeksresultaten van deze studie relatief laag worden geacht.

Sommige patienten met een in hormonaal opzicht bedreigde zwangerschap kunnen wellicht baat hebben bij suppletie met een extra dosis progestagenen in het eerste trimester van de graviditeit. Onder invloed van de krachtig werkende progestagene stof 17-OHP-C trad een significante stijging op in de 17-OHP-, PRL-, TBG- en T4-spiegels ten opzichte van de placebogroep. Het bepalen van deze hormonen kan bij longitudinaal hormonaal onderzoek wellicht tot een groter inzicht in de endocriene stoornissen tijdens de zwangerschap leiden. Het aantonen van hCG kan bij het vroeg diagnostiseren van de zwangerschap worden toegepast, terwijl het progesteron, oestradiol en AFP belangrijke parameters kunnen zijn bij de bestudering van het endocriene proces voorafgaande aan een spontane abortus.

## CONCLUSIES

- Het nut van hormonale therapie tijdens de zwangerschap met betrekking tot reductie van het percentage abortus is in een klinische studie niet of nauwelijks aantoonbaar wegens het grote aantal patienten dat hiervoor nodig is.
- Toediening van de progestagene stof 17-OHP-C (Proluton-Depot<sup>R</sup>) tussen week 7 en week 12 van de ongestoord verlopende zwangerschap leidt tot een significante toename ( $p \leq 0.05$ ) van de gemiddelde serumconcentratie van 17-OHP, PRL, TBG en T4 ten opzichte van de placebo-groep.
- De verdelingen van de overige serumparameters welke in dit onderzoek werden gemeten lieten geen significante verschillen tussen de gesuppleerde groep en de placebogroep zien.
- In de toegediende dosering blijkt 17-OHP-C alleen het niveau van de responscurven van F-BhCG, 17-OHP, progesteron, OE<sub>2</sub>, PRL, T3, T4, FT4 en TBG te beïnvloeden, terwijl na week 8 het verloop van de responscurven in beide groepen nagenoeg gelijk is.
- Er zijn aanwijzingen dat het niveau en het verloop van de progesteronspiegels in de periode van de luteo-placentaire shift onder invloed van 17-OHP-C verandert.
- De synthese van TBG en PRL kan tijdens de zwangerschap waarschijnlijk zowel door oestrogenen als door progestagenen worden gestimuleerd.
- Het verloop van de gemeten echoscopische parameters tijdens het eerste trimester wordt niet door het toedienen van 17-OHP-C aan de zwangere beïnvloed.

- Het abortuspercentage in de gehele groep en het abortuspercentage na aangetoond embryonaal leven komt overeen met gegevens uit de literatuur.

- Bij twee zwangerschappen met een levend embryo die in een spontane abortus eindigden kon de dalende progesteronsecretie voorafgaande aan de miskraam niet door suppletie met 17-OHP-C worden beïnvloed.

- De gemeten serumparameters bij gemellizwangerschappen lagen in het algemeen binnen het referentiegebied ( $\hat{P}_5$ - $\hat{P}_{95}$ ) voor eenlingzwangerschappen.

- Hormonaal onderzoek tijdens de zwangerschap heeft voor de individuele patient slechts betrekkelijke waarde ten aanzien van de prognose van het verdere verloop van de graviditeit.

- Echoscopisch onderzoek bleek bij het vervolgen van de ongestoorde zwangerschap en het opsporen van stoornissen in het verloop van de graviditeit alsmede bij het bepalen van de zwangerschapsduur beter te voldoen dan hormonaal onderzoek.

- Bij de bestudering van endocriene veranderingen en stoornissen in het eerste trimester van de graviditeit kan op basis van ons onderzoek het vervolgen van hCG, progesteron, oestradiol, 17-OHP, PRL, TBG, FT4 en AFP zinvol zijn. Het verloop van de overige serumparameters, welke in ons onderzoek werden onderzocht, blijken in dit opzicht slechts betrekkelijke waarde te hebben.



Het beschreven onderzoek had tot doel meer inzicht te verkrijgen in de effecten van 17alfa-hydroxyprogesteronacpronaat op de jonge zwangerschap. Hiertoe werd een prospectief gerandomiseerd dubbelblind onderzoek verricht bij 72 zwangeren, van wie werd aangenomen dat zij een verhoogde kans op een spontane abortus hadden. De nadruk lag op de bestudering van de hormonale invloeden van de toegediende progestagene stof.

In hoofdstuk 1 wordt nader ingegaan op de definities, de frequentie en de diagnostiek van spontane abortus. Verder worden in het kort de oorzaken van de bij herhaling optredende abortus besproken. Bij de bespreking van de diagnostiek wordt de waarde van het klinisch, hormonaal en echoscopisch onderzoek vergeleken. Bovendien wordt een vergelijking gemaakt van de verschillende hormonale parameters onderling met betrekking tot de diagnostiek van stoornissen in de jonge zwangerschap. Het blijkt dat met name het echoscopisch onderzoek snel accurate informatie kan geven omtrent de toestand van de jonge zwangerschap. Het echoscopisch onderzoek is in dit opzicht dan ook superieur aan het hormonaal onderzoek. Patientten met een dreigende abortus zullen in het verdere verloop van de zwangerschap en baring met extra zorg moeten worden begeleid. Deze patientten hebben een verhoogde kans op een partus prematurus en complicaties in het nageboortetijdperk.

In hoofdstuk 2 worden endocriene aspecten van de jonge zwangerschap besproken. Er wordt nader ingegaan op de functie van het corpus luteum in de periode voor en na de nidatie. Vervolgens wordt het begrip luteo-placentaire shift uiteengezet en volgt een korte bespreking van het functioneren van de foeto-placentaire eenheid. De hormonen welke door de foeto-placentaire eenheid worden geproduceerd, worden uitgebreider toegelicht. Tevens worden enkele maternale serumparameters tijdens de zwangerschap besproken.

Hoofdstuk 3 behandelt de hormonale therapie tijdens de zwangerschap.

Hierbij hebben wij ons beperkt tot de therapie met progestagenen, omdat deze tegenwoordig nog wordt toegepast. De werking, indicaties en resultaten van therapie met progestagenen bij bedreigde jonge zwangerschappen wordt nader toegelicht. Experimenteel onderzoek geeft aanwijzingen voor een belangrijke rol van progesteron bij de handhaving van de zwangerschap. Echter in klinische studies heeft men het nut van therapie met progestagenen tijdens bedreigde jonge zwangerschappen nooit kunnen aantonen. Dit hangt samen met het geringe aandeel van hormonale stoornissen in de aetiologie van een spontane abortus. De meeste spontane abortus zijn immers het gevolg van chromosomale en/of aanlegstoornissen van de conceptus. Het blijkt dan ook dat er een zeer groot aantal patiënten nodig is om statistisch significante verschillen te kunnen aantonen bij het meten van het effect van een therapie ter voorkoming van een spontane abortus. Tenslotte wordt in hoofdstuk 3 aandacht besteed aan de ongewenste bijwerkingen i.c. teratogene effecten van hormoontoediening tijdens de graviditeit. De vraagstelling voor het onderzoek wordt aan het einde van dit hoofdstuk geformuleerd.

In hoofdstuk 4 wordt de opzet van het onderzoek beschreven. De criteria voor selectie van patiënten en de procedure bij de uitvoering van het onderzoek worden uiteengezet. De methoden van onderzoek i.c. echoscopie, hormoonbepalingen en statistische bewerkingen worden beschreven. Tenslotte wordt ingegaan op de ethische overwegingen bij een dubbelblind onderzoek naar de effecten van hormoontoediening in het eerste trimester van de graviditeit.

In hoofdstuk 5 worden de farmacologische en biologische eigenschappen - voor zover in de literatuur bekend - van het 17-OHP-C besproken. Ook wordt ingegaan op de indicaties en bijwerkingen van deze progestagene stof.

In hoofdstuk 6 worden de resultaten van het onderzoek gepresenteerd. Algemene, klinische en echoscopische gegevens van de onderzochte groep patiënten komen hierbij aan bod. Verder worden de hormonale effecten van toediening van 17-OHP-C beschreven en nader toegelicht aan de hand van het verloop van 17 hormonale parameters en lichaamseiwitten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Toediening van 17-OHP-C geeft meetbare veranderingen in de serumconcentraties van verschillende hormonen en lichaamseiwitten bij de zwangere. Het 17-OHP, PRL,

T4 en TBG zijn in de gesuppleerde groep significant ( $p$ -waarde 0.05 of lager) verhoogd ten opzichte van de placebogroep. Er bestaat een correlatie ( $r=0.84$ ;  $p < 0.0001$ ) tussen de 17-OHP- en de progesteronspiegels bij de individuele patient. In de overige 12 gemeten serumparameters worden tussen de gesuppleerde groep en de placebogroep geen significante verschillen gevonden. In de gesuppleerde groep wordt - in tegenstelling tot de placebogroep - geen daling van de progesteronspiegels waargenomen in de periode rond de achtste week van de zwangerschap. In deze periode wordt de voor de zwangerschap noodzakelijke hormoonproductie van het corpus luteum door de placenta overgenomen. Er worden geen verschillen tussen de resultaten van echoscopische metingen in beide groepen waargenomen.

In hoofdstuk 7 worden aan de hand van een responsmodel enkele casuïstieken besproken. Het responsmodel is voor de gesuppleerde groep en voor de placebogroep samengesteld uit het verloop van echoscopische en hormonale gegevens gemeten tijdens de eerste 16 weken van de ongestoord verlopen eenlingzwangerschappen. Uit de casus die in een spontane abortus eindigden nadat echoscopisch embryonaal leven was aangetoond blijkt, dat er aan de hormonale parameters nauwelijks een voorspellende waarde kan worden toegekend. Het toedienen van Proluton-Depot<sup>R</sup> (17-OHP-C) aan twee zwangeren die na aangetoond embryonaal leven later in de zwangerschap spontaan aborteerden, blijkt geen invloed op de dalende progesteronspiegels bij deze zwangerschappen te kunnen uitoefenen. Bij de gemellizwangerschappen liggen de hormonale parameters in het algemeen binnen het referentiegebied ( $\hat{P}_5$ - $\hat{P}_{95}$ ) van de eenlingzwangerschappen. Tenslotte worden in hoofdstuk 7 twee casus besproken, waarbij een perinatale sterfte optrad. In één van beide gevallen betreft het een perinatale sterfte ten gevolge van niet met het leven verenigbare congenitale afwijkingen.

Enkele onderlinge relaties tussen verschillende parameters worden in hoofdstuk 8 besproken. Bij de vergelijking van echoscopische en hormonale parameters blijkt dat de termijn van de zwangerschap gedurende het gehele eerste trimester het meest optimaal met echoscopisch onderzoek kan worden bepaald. De zwangerschapsduur kan ook door meting van hormonale parameters worden vastgelegd. In de periode tussen 6 en 8 weken (MA) is hiervoor de meting van hCG of SP<sub>1</sub> het meest geschikt.

Vanaf een zwangerschapsduur van 8 weken geniet de bepaling van het hPL de voorkeur om de termijn van de zwangerschap vast te leggen. In het eerste trimester worden bij vrouwen die zwanger zijn van een vrouwelijke foetus hogere serum hCG-spiegels gemeten dan bij vrouwen die zwanger zijn van een mannelijke foetus. Dit verschil is niet significant en vooralsnog niet goed te verklaren.

In tegenstelling tot gegevens uit de literatuur worden in ons onderzoek geen verlaagde TBG-waarden gemeten bij patienten met twee of meer spontane abortus in de anamnese ten opzichte van de overige patienten.

Ovulatieinductie met clomifeencitraat leidt in vergelijking met spontaan ontstane zwangerschappen niet tot significant hogere progesteronspiegels tijdens het eerste trimester van de graviditeit.

In hoofdstuk 9 wordt geconcludeerd dat toediening van 17-OHP-C tijdens het eerste trimester van de ongestoord verlopende zwangerschap veranderingen in de hormonale serumparameters teweeg brengt. Deze veranderingen kunnen voor de zich ontwikkelende zwangerschap als gunstig worden beschouwd. De daling van de serumconcentratie van progesteron tijdens de periode van de luteo-placentaire shift treedt in de gesupeerde groep niet op en de spiegels van het 17-OHP zijn tijdens de injectieperiode met 17-OHP-C significant verhoogd ten opzichte van de placebogroep. De veranderingen in schildklierparameters en het prolactinegehalte die door 17-OHP-C veroorzaakt worden, hebben op basis van gegevens uit de literatuur geen nadelige invloed op de ontwikkeling van de jonge zwangerschap. Indien 17-OHP-C niet tijdens ongestoord verlopende zwangerschappen wordt voorgeschreven, maar tijdens - in aanleg vitale - zwangerschappen die in een spontane abortus eindigen, kan toediening van dit hormoon niet leiden tot een ombuiging van de dalende progesteronspiegels bij deze patienten.

Tenslotte blijkt ook uit onze studie dat meting van serumhormonen tijdens de zwangerschap bij de individuele patient slechts beperkte waarde heeft met betrekking tot de voorspelbaarheid van de afloop van de zwangerschap. Daarentegen kunnen sommige hormoonbepalingen wel zinvol zijn voor het vroeg diagnostiseren van de zwangerschap en het bepalen van de zwangerschapsduur. Voor de diagnostiek van normaal en pathologisch verlopende zwangerschappen blijkt het echoscopisch onderzoek beter te voldoen dan meting van serumparameters.



The aim of the present study was to investigate the effects of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate (17-OHP-C) on the early stage of pregnancy. We performed a prospective longitudinal randomized double-blind controlled study comprising 72 pregnant women with an increased risk of spontaneous abortion. Special emphasis is given to the hormonal influences of the administered progestational agent.

In chapter 1 the definition of spontaneous abortion is given and the frequency and diagnostic procedures of a spontaneous abortion are described. A short review of the causes of repeated early pregnancy loss is presented. On the basis of data from literature the value of clinical, hormonal and ultrasonic investigations in the case of a spontaneous abortion is ascertained. We also evaluated the diagnostic value of different hormone assays in threatened abortion. It appeared that ultrasonic examination can easily and quickly provide accurate information about the condition of early pregnancy. In this respect ultrasonic examination is superior to hormonal assays. Patients with a threatened abortion must receive special care during further pregnancy, since they demonstrate an increased risk of premature delivery and complications in the third stage of labour.

Chapter 2 discusses some endocrine aspects of early pregnancy and special attention has been paid to the function of the corpus luteum. Furthermore the "luteoplacental shift" and the function of the "fetoplacental unit" is briefly discussed. The hormones produced by the fetoplacental unit are described in detail. Some maternal hormonal components during pregnancy are discussed as well.

The hormonal therapy during pregnancy is described in chapter 3. We confined ourselves to the description of therapy with progestational agents, because this therapy is still prescribed nowadays. The clini-

cal effects, indications and results of therapy with progestational agents in the early stages of pregnancies with a risk of spontaneous abortion are discussed.

Experimental studies gave evidence for an important role of progesterone in the maintenance of early pregnancy. However, clinical studies have not yet been able to prove the advantage of progestational agents in early pregnancy. This is particularly due to the limited share of hormonal disorders in the aetiology of spontaneous abortions, as most of the causes of spontaneous abortions are due to chromosomal abnormalities or congenital malformations. Therefore a very large number of patients is required to find a statistically significant difference in measuring the effect of hormonal therapy in threatened abortion. Finally, in chapter 3 the adverse, i.e. the teratogenic effects of hormone administration during pregnancy are described. At the end of this chapter the aim of the study is further defined.

Chapter 4 outlines the design of the study. The criteria for selection of the patients and the protocol of the study are described. As well as the methods of investigation, i.e. ultrasonic measurements, hormone assays and statistical methods. Finally, ethical aspects of a double-blind trial with hormonal agents in the first trimester of pregnancy are discussed.

In chapter 5 pharmacological and biological aspects - in so far as they are known in literature - of 17-OHP-C are described. The indications and adverse effects of this progestational are discussed.

In chapter 6 the results of this study are presented. General, clinical and ultrasonic data of the study group are described. The endocrine effects of 17-OHP-C administration are further discussed in connection with the cause of 17 hormone parameters and proteins during the first trimester of pregnancy.

Administration of 17-OHP-C leads to changes in serum concentrations of several hormones and proteins in pregnant women. In the group supplied with 17-OHP-C higher serum concentrations of 17-OHP, PRL, T4 and TBG were found in comparance to the control group. These differences were statistically significant ( $p \leq 0.05$ ). There is a correlation between

the serum concentrations of 17-OHP and progesterone in each individual patient. We did not find statistically significant differences between the serum concentrations for the remaining 12 components measured in the group receiving 17-OHP-C as compared to the measurements performed in the placebo group.

In the patients receiving 17-OHP-C there was no decline of the mean serum levels of progesterone between the 7th and 9th week of pregnancy. This was in contrast with the results from the control group. In this period the placenta takes over the production of hormones necessary for the maintenance of pregnancy from the corpus luteum. There were no differences between the results of ultrasonic measurements in the investigated groups.

In chapter 7 the case reports of some patients are described regarding the "response model". The "response model" for the treated and the control group is composed of ultrasonic and hormonal data obtained during the first 16 weeks of uncomplicated singleton pregnancies. From the case reports of pregnancies ending in a spontaneous abortion, after fetal life had been detected by ultrasonography, it appeared that hormonal measurements do not have a reliable predictive value with regard to pregnancy outcome. Administration of 17-OHP-C (Proluton-Depot<sup>R</sup>) to two pregnant women, who aborted spontaneously after detection of fetal life, appeared to have no influence on the declining levels of progesterone in these pregnancies. The hormonal levels in multiple pregnancies are generally within the range of singleton pregnancies. Finally, in chapter 7 two case reports of perinatal death are discussed. In one of these cases the perinatal death was due to severe congenital abnormalities.

Some interrelations between different parameters are described in chapter 8. When comparing ultrasonic with hormonal measurements it appears that the duration of pregnancy in the first trimester can be assessed most accurately by ultrasonic examination. However, hormonal measurements are suitable as well for the determination of pregnancy duration. In the period between 6 and 8 weeks (MA) measurement of hCG or SP<sub>1</sub> is most suitable for this aim. After the 8th week assessment of hPL is preferable to determine the precise duration of pregnancy. In the first trimester of pregnancy women bearing a female fetus tend to

have higher hCG levels compared to women bearing a male fetus. However, this difference did not reach statistical significance. A satisfactory explanation for this phenomenon has not yet been found.

In contrast with data from literature, the TBG values measured in patients who had had two or more spontaneous abortions were not lower than the values found in the remaining patients in the study group. Induction of ovulation by clomiphene citrate - as compared with spontaneous pregnancies - gave no significant higher progesterone levels during the first trimester of pregnancy.

In chapter 9 we conclude that administration of 17-OHP-C during the first trimester of uncomplicated pregnancies causes changes in several hormonal serum parameters. These changes can be considered as favourable for the developing pregnancy. The decline of serum concentrations of progesterone during the period of the "luteo-placental shift" does not occur in the group that received hormone supply, and the levels of 17-OHP increased significantly during the period of hormone supply as compared to the levels of the control group. Judging from data available in literature the changes in the serum thyroid parameters and prolactin levels caused by 17-OHP-C, have no adverse effects on a developing early pregnancy. However, when 17-OHP-C is not prescribed during uncomplicated pregnancies, but during viable pregnancies ending in a spontaneous abortion, it appears that administration of hormone cannot alter the declining levels of progesterone in these patients. Finally, it appears from our study that measurement of serum hormones during pregnancy has only limited value for the prediction of pregnancy outcome in the individual patient. However, some hormone measurements can be useful for early detection of pregnancy and for the assessment of pregnancy duration. For the diagnostic examination of normal and pathological pregnancies ultrasonic examination appears to have more clinical value than assessment of hormonal serum parameters.

- Aarskog D. Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med* 1979; 300: 75-8.
- Adashi EY, Rock JA, Sapp KC, Martin EJ, Wentz AE, Jones GS. Gestational outcome of clomiphene-related conceptions. *Fertil Steril* 1979; 31: 620-6.
- Ahmed AG, Klopper A. Diagnosis of early pregnancy by assay of placental proteins. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 604-11.
- Ahmed AG, Klopper A, Dati F. Determination of the stage of gestation by the assay of chorionic gonadotrophin and Schwangerschaftsprotein 1. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 1234-9.
- Aksel S, Jones GS. Effect of progesterone and 17-hydroxyprogesterone caproate on normal corpus luteum function. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 466-72.
- Alberda ATh. Infertiliteit en corpus luteum insufficiëntie. Academisch proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1981.
- Alberman E, Elliott M, Creasy M, Dhadi R. Previous reproductive history in mothers presenting with spontaneous abortions. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 366-73.
- Alberman ED, Creasy M. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and prenatal deaths. *J Med Genet* 1977; 14: 313-5.
- Amino N, Yamada T, Mitsuma T, Nogimori T, Ianzawa O, Kawashima M, Kurachi K, Miyai K. Increase in plasma thyrotropin-releasing hormone in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1288-90.
- Anderson SG. Management of threatened abortion with real-time sonography. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 259-62.
- Ando S. Functional life span of the corpus luteum gravidarum: an estimation from the mode of fluctuation of serum hormones after artificial termination of pregnancy and succeeding exogenous hCG administration. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1982; 34: 1566-74.
- Andrews WC. Luteal phase defects. *Fertil Steril* 1979; 32: 501-9.
- Arts NFTh. Bevruchting en innesteling. In: Kloosterman GJ, red. *De voortplanting van de mens. Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie*. Bussum: Centen, 1983: 76-85.
- Aspillaga MO, Whittaker PG, Taylor A, Lind I. Some new aspects of the endocrinological response to pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983a; 90: 596-603.
- Aspillaga MO, Whittaker PG, Grey CE, Lind I. Endocrinologic events in early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 1983b; 147: 903-8.
- Bal H, Meuwissen JHJM. De echoscoop als hulpmiddel voor de beleidsbepaling bij dreigende abortus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1978; 122: 83-5.
- Balasch J, Vanrell JA, Marquez M, Gonzalez-Merlo J. Dehydrogesterone treatment of endometrial luteal phase deficiency after ovulation induced by clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1983; 40: 469-71.
- Batzler FR, Weiner S, Corson SL, Schlaff S, Otis C. Landmarks during the first forty-two days of gestation demonstrated by the B-subunit of human chorionic gonadotropin and ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 973-9.
- Batzofin JH, Fielding WL, Friedman EA. Effect of vaginal bleeding in early pregnancy on outcome. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 515-8.

- Bayer MF, McDougall IR. Radioimmunoassay of free thyroxine in serum: comparison with clinical findings and results of conventional thyroid-function tests. *Clin Chem* 1980; 26: 1186-92.
- Bell R. Antenatal oestradiol and progesterone concentrations in patients subsequently having preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 888-91.
- Belleville F, Lasbennes A, Nabet P, Paysant P. HCS-HCG regulation in cultured placenta. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 88: 169-81.
- Ben-Rafael Z, Mashiach S, Oelander G, Farine D, Lunenfeld B, Serr DM. Spontaneous pregnancy and its outcome after human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin-induced pregnancy. *Fertil Steril* 1981; 36: 560-4.
- Bender S. The end-results in primary sterility. *Br Med J* 1952; 2: 409-13.
- Bennett MJ, Grudzinskas JG, Gordon YB, Turnbull AC. Circulating levels of alpha-fetoprotein and pregnancy specific  $\beta_2$ glycoprotein in pregnancies without an embryo. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 348-50.
- Berkowitz GS, Harlap S, Beck GJ, Freeman DH, Baras M. Early gestational bleeding and pregnancy outcome: a multivariable analysis. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 165-73.
- Berle P, Behnke K. Ueber Behandlungserfolge der drohenden Fehlgeburt. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1977; 37: 139-42.
- Berle P, Budenz M, Michaelis J. Besitzt die Hormontherapie bei der Behandlung des Abortus imminens noch eine Berechtigung? *Z Geburtshilfe Perinatol* 1980; 184: 353-8.
- Bersinger NA, Klopfer A. Serum concentration of pregnancy-associated plasma protein A in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 780-2.
- Boer D, Wolters-Everhardt E. Echoscopische diagnostiek van ernstige aangeboren afwijkingen in de jonge zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 739-40.
- Boroditsky RS, Reyes FI, Winter JSD, Faiman C. Serum human chorionic gonadotropin and progesterone patterns in the last trimester of pregnancy: Relationship to fetal sex. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 238-41.
- Borody IB, Carlton MA. Isolated defect in human placental lactogen synthesis in a normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 447-9.
- Boschann H-W. Klinische Erfahrungen mit 17-alpha-oxy-progesteron-17-capronat. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1955; 15: 1070-81.
- Boué JG, Boué A, Lazar P, Gueguen S. Outcome of pregnancies following a spontaneous abortion with chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 806-12.
- Boué JG, Boué A. Increased frequency of chromosomal anomalies in abortions after induced ovulation. *Lancet* 1973; i: 679-80.
- Boué JG, Boué A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975; 12: 11-26.
- Breckwoldt M. Zum Problem der hormonalen Abortbehandlung. *Deutsches Arzteblatt* 1980; 20: 1325-8.
- Brenner SH, Lessing JB, Weiss G. The effect of in vivo progesterone administration on relaxin-inhibited rat uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 946-50.
- Brock DJH, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972; ii: 197-9.

- Brody S, Cariström G. Human chorionic gonadotropin patterns in serum and its relation to the sex of the fetus. *J Clin Endocrinol* 1965; 25: 792-7.
- Caspi E, Ronen J, Schreyer P, Goldberg MD. The outcome of pregnancy after gonadotrophin therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 967-73.
- Chapelle A de la, Hortling H, Niemi M, Wennström J. XX sex chromosomes in a human male. *Acta Med Scand Suppl* 1964; 412: 25-38.
- Chard T. Biochemical assessment of fetoplacental function. In: Fuchs F, Klopfer A, eds. *Endocrinology of Pregnancy*. Philadelphia: Harper & Row, 1983: 37-49.
- Chartier M, Roger M, Barrat J, Michelon B. Measurement of plasma human chorionic gonadotropin (hCG) and B-hCG activities in the late luteal phase: evidence of the occurrence of spontaneous menstrual abortions in infertile women. *Fertil Steril* 1979; 31: 134-7.
- Chez RA. Proceedings of the symposium "Progesterone, progestins and fetal development". *Fertil Steril* 1978; 30: 16-26.
- Christiaens GCML, Stoutenbeek Ph. Spontaneous abortion in proven intact pregnancies. *Lancet* 1984; ii: 571-2.
- Clements JA, Reyes FI, Winter JSD, Faiman C. Studies on human sexual development. III. Fetal pituitary and serum, and amniotic fluid concentrations of LH, CG, and FSH. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 9-19.
- Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seely ET. Intramuscular or intralipomatous injections? *N Engl J Med* 1982; 307: 356-8.
- Cohen MR, Frank R, Dresner MH, Gold JJ. The use of a new long-acting progestational steroid (17-alpha-hydroxyprogesterone caproate) in the therapy of secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 72: 1103-15.
- Cole LA, Tang M-J, Laferla JJ, Hussa RO. Insights into the regulation of hCG production. Abstr 67nd annual meeting of The Endocrine Society. Baltimore, USA. June 19-21, 1985.
- Colvin ED, Bartholomew RA, Grimes WH, Fish JS. Salvage possibilities in threatened abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 1208-22.
- Cook CL, Schroeder JA, Yussman MA, Sanfilippo JS. Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 613-6.
- Cope E, Emelife EC. Habitual abortion treated with 17-alpha-hydroxyprogesterone capronate. *J Obstet Gynaec Brit Comm* 1965; 73: 1035-7.
- Cowchock S, Dehoratius RD, Wapner RJ, Jackson LG. Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 367-71.
- Crane JP, Wahl N. The role of maternal diabetes in repetitive spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1981; 36: 477-9.
- Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, Wiest WG. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 1061-7.
- Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 759-65.
- Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv* 1978; 33: 69-81.
- Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Riddick DH. Endometrial biopsy during treatment of luteal phase defects is predictive of therapeutic outcome. *Fertil Steril* 1983; 40: 305-10.

- Davenport DM, Macri JN. The clinical significance of low maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 657-61.
- Davis ME, Wied GL. 17-Alpha-hydroxyprogesterone-caproate: a new substance with prolonged progestational activity. A comparison with chemically pure progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 15: 923-30.
- Dawood MY, Saxena BB, Landesman R. Human chorionic gonadotropin and its subunits in hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 172-81.
- Deeladvies Centrale Raad voor de Volksgezondheid. Medische experimenten met mensen. *Medisch Contact* 1982; 37: 411.
- Dericks-Tan JSE, Zehfuss I, Taubert H-D. Die Bedeutung von AFP und hCG in der ersten Schwangerschaftshälfte. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1982; 42: 29-34.
- Derville JL, Gaspard U, Reuter AM, Franchimont P, Lambotte R. Taux sériques maternels de la choriogonadotrophine et de ses sous-unités libres alpha et bêta en fonction du sexe foetal. Etude préliminaire. *Compt Rend Soc Biol (Paris)* 1980; 174: 365-9.
- Demey-Ponsart E, Foidart JM, Sulon J, Sodoyez JC. Serum CBG, free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in normal pregnancy. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 165-9.
- Dhont M, Thiery M, Vandekerckhove D. Human chorionic gonadotrophin (hCG) assay in the diagnosis and management of early pregnancy disorders. *J Obstet Gynaecol* 1982; 2: 134-9.
- Diczfalussy E. Steroid metabolism in the human foeto-placental unit. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1969; 61: 649-64.
- Dieckmann WJ, Davis ME, Rynkiewicz LM, Pottinger RE. Does the administration of diethylstilbestrol during pregnancy have therapeutic value? *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1062-81.
- diZerega GS, Ross GF. Luteal phase dysfunction. In: Hull MGR, ed. *Clinics in Obstetrics and Gynaecology: Developments in infertility practice*. London: WB Saunders, 1981:733-51.
- diZerega GS, Hodgen GD. Luteal phase dysfunction infertility: a sequel to aberrant folliculogenesis. *Fertil Steril* 1981; 35: 489-99.
- Doesburg WH, Lemmens WAJG. Permutatietoetsen voor het vergelijken van twee groepen hormonale en cervicale factoren. In: Roumen FJME. *De fertiliteitsfunctie van de cervix uteri*. Academisch proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1980: 135-40.
- Doesburg WH, Lemmens WAJG. Appendix statistische methoden. In: Bouckaert PXJM. *Peritoneumvloeistof*. Academisch proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1984: 151-3.
- Doesburg WH. Persoonlijke mededeling, 1984.
- Dubin NH, Moszkowski EF, Kavoussi KM, Ward MM, Ances IG. Serum progesterone and estradiol in pregnant women selected for progestagen treatment. *Int J Fertil* 1979; 24: 86-93.
- Duff GB, Evans JJ, Legge M. A study of investigations used to predict outcome of pregnancy after threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 194-8.
- Düsterberg B. Elimination der Gesamtradioaktivität nach intramuskulärer Applikation von 500 mg <sup>14</sup>C-Hydroxyprogesteron Caproat (Proluton-Depot) bei zwei männlichen Probanden. Rapport nr 4306, Abt Pharmakokinetik, Schering AG, Berlin, 1980.
- Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982; 38: 447-53.



- El Maraghy MA, Lamki H, Pinkerton JHM, Sheridan B. The prognostic value in threatened abortion of plasma progesterone values and the cornification index in vaginal smears. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 533-5.
- Eskes IKAB, Scheres JMJC. Beïnvloedt diëthylstilbestrol ook de ovaria van de vrucht? *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: 1601-3.
- Evans ANW, Brooke OG, West RJ. The ingestion by pregnant women of substances toxic to the foetus. *Practitioner* 1980; 224: 315-9.
- Exalto N, Meuwissen JHJM. De betekenis van prostaglandine bij de behandeling van missed abortion. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 1289-92.
- Exalto N. De jonge zwangerschap. Academisch proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1979.
- Exalto N, Boerrigter PJ. De jonge zwangerschap. In: Bal H, Boerrigter PJ, Bots RSGM, Evers JLH, Hoogland HJ, red. *Echoscopie in de verloskunde en gynaecologie*. Maastricht: Publifan bv, 1981: 4.1-15.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Ziekenfondsraad. Amstelveen, 1985: 638-41.
- FDA: Warning on use of sex hormones in pregnancy. *FDA Drug Bulletin* 1975; 5: 4.
- Feldman H, Rodbard D. Mathematical theory of radioimmunoassay. In: Odell WD, Daughaday WH, eds. *Principles of competitive protein-binding assays*. Philadelphia and Toronto: JP Lippincott Company, 1971: 158-203.
- FIGO News. Lists of gynecologic and obstetrical terms and definitions. *Int J Gynaecol Obstet* 1976; 14: 570-6.
- FitzSimmons J, Wapner RJ, Jackson LG. Repeated pregnancy loss. *Am J Med Genet* 1983; 16: 7-13.
- Florensa E, Harrison R, Johnson M, Youssefnejadian E. Plasma 20-alpha-dihydroprogesterone, progesterone and 17-hydroxyprogesterone in normal human pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 86: 634-40.
- Fraenkel L. Die Function des Corpus Luteum. *Archiv für Gynäkologie* 1903; 68: 438-545.
- Franke HR. Gestational trofoblastic disease in the Netherlands. Academisch proefschrift, Vrije Universiteit Amsterdam, 1983.
- Franklyn JA, Sheppard MC, Ramsden DB. Serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations in pregnancy. *Br Med J* 1983; 287: 394.
- Frantz AG, Rabkin MT, Friesen H. Human placental lactogen in chorio-carcinoma of the male. Measurement by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol* 1965; 25: 1136-9.
- Fredricsson B, Carlström K, Björk G, Messinis I. Effect of prolactin and bromocriptine on the luteal phase in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 11: 319-33.
- Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, Kuebler RR. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized controle trial. *N Engl J Med* 1978; 299: 690-4.
- Fuchs F, Stakemann G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79: 172-6.
- Fujikura T, Froehlich LA, Driscoll SG. A simplified anatomic classification of abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95: 902-5.
- Fukamatsu Y, Tomita K, Fukuta I. Further evidence of prolactin production from human decidua and its transport across fetal membrane. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 17: 309-16.

- Furth ED. Thyroid and parathyroid hormone function in pregnancy. In: Fuchs F, Klopper A, eds. *Endocrinology of Pregnancy*. Philadelphia: Harper & Row, 1983: 176-90.
- Gal I, Kirman B, Stern J. Hormonal pregnancy tests and congenital malformation. *Nature* 1967; 216: 83.
- Garcia J, Jones GS, Wentz AC. The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1977; 28: 707-17.
- Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980; 238: C81-C89.
- Garoff L, Seppälä M. Prediction of fetal outcome in threatened abortion by maternal serum placental lactogen and alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 257-61.
- Garrett WJ, Kossoff G, Osborne RA. The diagnosis of fetal hydronephrosis, megaureter and urethral obstruction by ultrasonic echography. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 115-20.
- Geneesmiddelenbulletin. Hormonen en abortus. 1978; 12: 42-5.
- Gerhard I, Runnebaum B. Aussagewert von hCG-, hPL-, Progesteron- und Oestriol-Bestimmungen bei Frauen mit drohender Fehlgeburt. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1978; 38: 785-99.
- Gerhard I, Runnebaum B. Hormonelle Ueberwachung von Schwangerschaften nach Ovulationsauslösung mit Clomiphen und Gonadotropinen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1979; 39: 228-38.
- Gerhard I, Runnebaum B, Kubli F. Hormonanalysen und Ultraschalluntersuchungen bei bedrohter Frühschwangerschaft. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1979; 183: 323-34.
- Gerhard I, Wendt A von, Holst Th von, Runnebaum B. Zur diagnostik und Therapie des habituellen Abortes in der Praxis des Frauenarztes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1981; 41: 797-803.
- Gerhard I, Runnebaum B. Predictive value of hormone determinations in the first half of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17: 1-17.
- Geijn HP van, Exalto N, Berger HM, Arts NFTh, Vos A. Een foetus met een partiële urethra-obstructie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 738-9.
- Gilmore DH, McNay MB. Spontaneous fetal loss rate in early pregnancy. *Lancet* 1985; i: 107.
- Glass RH, Golbus MS. Habitual abortion. *Fertil Steril* 1978; 29: 257-65.
- Goldzieher JW, Benigno BB. The treatment of threatened and recurrent abortion: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 1202-14.
- Goldzieher JW. Double-blind trial of a progestin in habitual abortion. *JAMA* 1964; 188: 651-4.
- Goujard J, Rumeau-Rouquette C. First trimester exposure to progestagen/oestrogen and congenital malformations. *Lancet* 1977; i: 482-3.
- Greenberg G, Inman WHW, Weatherall JAC, Adelstein AM, Haskey JC. Maternal drug histories and congenital abnormalities. *Br Med J* 1977; 2: 853-6.
- Grudzinskas JG, Gordon YB, Jeffrey D, Chard T. Specific and sensitive determination of pregnancy-specific B<sub>1</sub>-glycoprotein by radio-immunoassay. *Lancet* 1977; i: 333-5.
- Grudzinskas JG, Gordon YB, Menabawey M, Lee JN, Wadsworth J, Chard T. Identification of high-risk pregnancy by the routine measurement of pregnancy-specific B<sub>1</sub>-glycoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 10-2.

- Hack M, Brish M, Serr DM, Insler V, Lunenfeld B. Outcome of pregnancy after induced ovulation. *JAMA* 1970; 211: 791-7.
- Hall EV van, Mastboom JL. Luteal phase insufficiency in patients treated with clomiphene. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 103: 165-71.
- Hall JE. Biological activity of 17 alpha hydroxyprogesterone in the mouse, rabbit, and human being (selected abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1957; 74: 1160.
- Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. *Human Embryology*. Cambridge: Heffer, 1966; 267-314.
- Haning RV, Choi L, Curet LB, Henderson PA, Kiggins AJ, Leifheit TL, Olson RW, Schwabe MG, Schwartz DB, Traver M. Interrelationships among human chorionic gonadotropin (hCG), 17 $\beta$ -estradiol, progesterone, and estriol in maternal serum: evidence for an inhibitory effect of the fetal adrenal on secretion of hCG. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1188-94.
- Harris MJ, Poland BJ, Dill FJ. Triploidy in 40 human spontaneous abortuses: assessment of phenotype in embryos. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 600-6.
- Harrison RF, Youssefnejadian E, Brodovcky H, Johnson M, Dewhurst J. Secretion patterns of plasma-progesterone, 17 hydroxyprogesterone and 20alpha hydroxypregn-4-en-3-one in early normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978a; 85: 921-6.
- Harrison RF, Youssefnejadian E, Brodovcky H, Johnson M, Dewhurst J. Secretion patterns of plasma-progesterone, 17 hydroxyprogesterone, and 20alpha hydroxypregn-4-en-3-one in early abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978b; 85: 927-32.
- Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 723-30.
- Hassold TJ, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, Matsuyama A, Wilson C, Yamane JA, Jacobs PA. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980; 44: 151-64.
- Hauth JC, Gilstrap LC, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 187-90.
- Heap RB, Flint APF, Hartmann PE, Gadsby JE, Staples LD, Ackland N, Hamon M. Oestrogen production in early pregnancy. *J Endocrinol* 1981; 89: 77P-94P.
- Heinonen OP, Slone D, Monson RR, Hook EB, Shapiro S. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med* 1977; 296: 67-70.
- Henzl MR, Segre EJ. Physiology of human menstrual cycle and early pregnancy. *Contraception* 1970; 1: 315-38.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. *N Engl J Med* 1971; 284: 878-81.
- Hertz JB, Mantoni M, Svenstrup B. Threatened abortion studied by estradiol-17 $\beta$  in serum and ultrasound. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 324-8.
- Hertz JB, Schultz-Larsen P. Human placental lactogen, pregnancy-specific beta-1-glycoprotein and alpha-fetoprotein in serum in threatened abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 1983; 21: 111-7.
- Hertz JB. Diagnostic procedures in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 223-9.
- Hertz JB, Heisterberg L. The outcome of pregnancy after threatened abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 151-6.

- Hirst JC. The use of corpus luteum extract hypodermically in cases of repeated abortion without demonstrable cause. *Am J Obstet Dis Women Child* 1918; 77: 662-3.
- Holmdahl TH, Johansson EDB, Wide L. The side of progesterone production in early pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1971; 67: 353-61.
- Holzgreve W, Schonberg SA, Douglas RG, Golbus MS. X-chromosome hyperploidy in couples with multiple spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 237-40.
- Honoré LH, Dill FJ, Poland BJ. Placental morphology in spontaneous human abortuses with normal and abnormal karyotypes. *Teratology* 1976; 14: 151-66.
- Hopton MR, Ashwell K, Scott N, Harrop JS. Serum free thyronine concentration and free thyroid hormone indices in normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 18: 431-7.
- Horne CHW, Towler CM, Pugh-Humphreys RGP, Thomson AW, Bohn H. Pregnancy specific B<sub>1</sub>-glycoprotein - a product of the syncytiotrophoblast. *Experientia* 1976; 32: 1197-9.
- Horta JH, Fernandez JG, Soto de León B, Cortés-Gallegos V. Direct evidence of luteal insufficiency in women with habitual abortion. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 705-8.
- Ho Yuen B, Cannon W, Lewis J, Sy L, Woolley S. A possible role for prolactin in the control of human chorionic gonadotropin and estrogen secretion by the fetoplacental unit. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 286-91.
- Ho Yuen B, Livingston JE, Poland BJ, Wittmann BK, Sy L, Cannon W. Human chorionic gonadotropin, estradiol, progesterone, prolactin, and B-scan ultrasound monitoring of complications in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 207-14.
- Huang K-E, Muechler EK, Bonfiglio TA. Follicular phase treatment of luteal phase defect with follicle-stimulating hormone in infertile women. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 32-6.
- Huisjes HJ. Spontane abortus. *De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde. Deel 140. Alphen a/d Rijn: Stafleu*, 1980.
- Huisjes HJ. Oorzaken van spontane abortus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127: 2241-6.
- Hussa RO. Clinical utility of human chorionic gonadotropin and alpha-subunit measurements. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 1-12.
- Hustinx TWJ. Onderzoek in families met een erfelijke chromosomen-aberratie ter opsporing van personen die een verhoogd risico hebben op nakomelingen met congenitale afwijkingen. Eindverslag van het Praeventiefondsproject 28-332,7 Nijmegen, 1984.
- Jacobs PA. Epidemiology of chromosome abnormalities in man. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 180-91.
- Jacobs PA, Hunt PA, Matsuura JS, Wilson CC, Szulman AE. Complete and partial hydatidiform mole in Hawaii: Cytogenetics, morphology and epidemiology. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 258-66.
- Jandial V, Towler CM, Horne CHW, Abramovich DR. Plasma pregnancy-specific B<sub>1</sub>-glycoprotein in complications of early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 832-6.
- Jansen RPS. Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 451-73.
- Javert CI, Finn WF, Stander HJ. Primary and secondary spontaneous habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1949; 57: 878-89.
- Javert CI. Spontaneous and habitual abortion. New York: McGraw-Hill Book Co Inc, 1957: 103-120.

- Jira L, Banovac K, Petek M, Sekso M, Hodek B, Kirhmajer V. Competitive ligand-binding assay for thyroxine binding globulin. *Ann Endocrinol (Paris)* 1979; 40: 487-94.
- Johannsen A. The prognosis of threatened abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 89-93.
- Johansson EDB. Depression of the progesterone levels in women treated with synthetic gestagens after ovulation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1971; 68: 779-92.
- Johansson EDB. Plasma levels of progesterone and oestradiol after injections of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate during the luteal phase of the normal menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 37-40.
- Johnson JWC, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975; 293: 675-80.
- Johnson JWC, Lee PA, Zachary AS, Calhoun S, Migeon CJ. High-risk prematurity - progestin treatment and steroid studies. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 412-8.
- Jones GS, Wentz AC. The structure and function of the corpus luteum. In: Macnaughton MC, Govan ADI, eds. *Clinics in Obstetrics and Gynaecology: The ovary*. London: WB Saunders, 1976: 43-61.
- Jones GS. The luteal phase defect. *Fertil Steril* 1976; 27: 351-6.
- Josimovich JB. Placental lactogen and pituitary prolactin. In: Fuchs F, Klopfer A, eds. *Endocrinology of Pregnancy*. Philadelphia: Harper & Row, 1983: 144-60.
- Jouppila P, Tapanainen J, Huhtaniemi I. Plasma hCG levels in patients with bleeding in the first and second trimesters of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 343-9.
- Jouppila P, Huhtaniemi I, Tapanainen J. Early pregnancy failure: study by ultrasonic and hormonal methods. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 42-7.
- Jouppila P. Clinical and ultrasound aspects in the diagnosis and follow-up of patients with early pregnancy failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 405-9.
- Jouppila P, Huhtaniemi I, Herva R, Piironen O. Correlation of human chorionic gonadotropin secretion in early pregnancy failure with size of gestational sac and placental histology. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 537-42.
- Jouppila P, Ylikorkala O. Role of maternal prolactin in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 373-5.
- Jouppila P. Clinical consequences after ultrasonic diagnosis of intra-uterine hematoma in threatened abortion. *J Clin Ultrasound* 1985; 13: 107-11.
- Jovanovic L, Dawood MY, Landesman R, Saxena BB. Hormonal profile as a prognostic index of early threatened abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 274-8.
- Jung H, Janik M, Friedrich E. Zur Diagnostik der Vitalität der Frühschwangerschaft bei drohender Fehlgeburt. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1979; 39: 437-46.
- Kajii T, Ferrier A. Cytogenetics of aborters and abortuses. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 33-8.
- Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980; 55: 87-98.
- Katz Z, Lancet M, Kassif R, Chemke MJ. Antenatal ultrasonic diagnosis of complete urethral obstruction in the fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 59: 463-5.

- Katz Z, Lancet M, Skornik J, Chemke J, Mogilner BM, Klinberg M. Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 775-80.
- Kester PA. Effects of prenatally administered 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on adolescent males. *Arch Sex Behav* 1984; 13: 441-55.
- Khan-Dawood FS, Dawood MY. Chorionic gonadotropin receptors and immunoreactive chorionic gonadotropin in implantation of the rabbit blastocyst. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 359-65.
- Khazaeli MB, England BG, Dieterle RC, Nordblom GD, Kabza GA, Beierwaltes WH. Development and characterization of a monoclonal antibody which distinguishes the B-subunit of human chorionic gonadotropin (hCG) in the presence of the hCG. *Endocrinology* 1981; 109: 1290-2.
- Kirkels VGHJ. Abortus en aanlegstoornissen. Academisch proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1966.
- Kitzmler JL, Brown ER, Phillippe M, Stark AR, Acker D, Kaldany A, Singh S, Hare JW. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 741-51.
- Kletzky OA, Nakamura RM, Thorneycroft IH, Mishell DR. Log normal distribution of gonadotropins and ovarian steroid values in the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 688-94.
- Kletzky OA, Rossman F, Bertoli SI, Platt LD, Mishell DR. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 878-84.
- Kloosterman GJ. Abnormale duur van de zwangerschap. In: Kloosterman GJ, red. *De voortplanting van de mens. Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie*. Bussum: Centen, 1983: 259-66.
- Klopper A, MacNaughton M. Hormones in recurrent abortion. *J Obstet Gynaec Brit Comm* 1965; 72: 1022-8.
- Knörr K, Mau G, Netter P. Der Einfluss von Blutungen in der Frühgravidität auf Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung. *Gynäkologe* 1977; 10: 222-4.
- Korenromp MJ, Stassen MJP, Ertbruggen I van, Kriek M. The natural course of early intrauterine urethral obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 465-6.
- Kozioł JA, Maxwell DA, Fukushima M, Colmerauer ME, Pilch YH. A distribution-free test for tumor-growth curve analyses with application to an animal tumor immunotherapy experiment. *Biometrics* 1981; 37: 383-90.
- Kumar D, Wagatsuma T, Sullivan WJ, Barnes AC. Studies on the mechanism of action of progesterone on the human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90: 1355-9.
- Kunz J, Keller PJ. HCG, hPL, oestradiol, progesterone and AFP in serum in patients with threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 640-4.
- Kusada M, Nakamura G, Matsukuma K, Kurano A. Corpus luteum insufficiency as a cause of nidatory failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 199-205.
- Lagrew DC, Wilson EA, Fried AM. Accuracy of serum human chorionic gonadotropin concentrations and ultrasonic fetal measurements in determining gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 164-8.

- Lamers KJB, Doesburg WH, Gabreëls FJM, Romsom AC, Renier WO, Wevers RA, Lemmens WAJG. Reference values of blood components related to fuel metabolism in children after an overnight fast. *Clin Chim Acta* 1985; 145: 17-26.
- Langecker H. Das Schicksal des 17alpha-oxyprogesterons und seines 17-capronates im menschlichen Organismus. *Arch Exper Path Pharmacol* 1955; 225: 309-13.
- Lau HL, Linkins SE. Alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 533-54.
- Lauritsen JG. Aetiology of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; Suppl 52.
- Lauritzen C, Klopper A. Estrogens and androgens. In: Fuchs F, Klopper A, eds. *Endocrinology of Pregnancy*. Philadelphia: Harper & Row, 1983: 73-91.
- LeMaire WJ, Conly PW, Moffett A, Cleveland WW. Plasma progesterone secretion by the corpus luteum of term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 132-4.
- Lenton EA, Grudzinskas JG, Gordon YB, Chard T, Cooke ID. Pregnancy specific B<sub>1</sub>-glycoprotein and chorionic gonadotrophin in early human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 489-92.
- Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma concentrations of human chorionic gonadotropin from the time of implantation until the second week of pregnancy. *Fertil Steril* 1982a; 37: 773-8.
- Lenton EA, Cripps K, Sulaiman R, Sobowale O, Ryle M, Cooke ID. Plasma prolactin concentrations during conception and the first ten week of human pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982b; 100: 295-300.
- LeVine L. Habitual abortion. A controlled study of progestational therapy. *West J Surg Obstet Gynecol* 1964; 72: 30-6.
- Lilford RJ, Obiekwe BC, Chard T. Maternal blood levels of human placental lactogen in the prediction of fetal growth retardation: choosing a cut-off point between normal and abnormal. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 511-5.
- Little AB, Billiar RB. Progestagens. In: Fuchs F, Klopper A, eds. *Endocrinology of Pregnancy*. Philadelphia: Harper & Row, 1983: 92-111.
- Lubsen J. Het therapeutisch experiment: effectief of niet, dat is de vraag. In: Querido A, red. *Controversen in de geneeskunde*. Utrecht: Bunge, 1980: 23-32.
- MacDonald RR, Goulden R, Oakey RE. Cervical mucus, vaginal cytology and steroid excretion in recurrent abortion. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 394-402.
- Malkasian GD, Mayberry WE. Serum total and free thyroxine and thyrotropin in normal and pregnant women, neonates, and women receiving progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 1234-8.
- Malpas P. A study of abortion sequences. *J Obstet Gynaec Brit Empire* 1938; 45: 932-49.
- Manganiello PD, Nazian SJ, Ellegood JO, McDonough PG, Mahesh VB. Serum progesterone, 17alpha-hydroxyprogesterone, human chorionic gonadotropin, and prolactin in early pregnancy and a case of spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1981; 36: 55-60.
- Mann JR, Cameron AH, Gornall P, Rayner PHW, Shah KJ. Transplacental carcinogenesis (adrenocortical carcinoma) associated with hydroxyprogesterone hexanoate. *Lancet* 1983; ii: 580.
- Mantoni M, Pedersen JF. Intrauterine haematoma. An ultrasonic study of threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 47-51.

- Mantoni M, Pedersen JF. Ultrasound demonstration of the amniotic membrane. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 59-61.
- Mantoni M. Ultrasound signs in threatened abortion and their prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 471-5.
- Marschner I, Erhardt F, Scriba PC. Calculation of the radioimmunoassay standard curve by "spline function". In: International Atomic Energy Agency IAEA. Radioimmunoassay and related procedures in medicine. Vienna, 1974: 111-22.
- Martius G. Regelwidrige Schwangerschaftsdauer. In: Martius G, ed. *Lehrbuch der Geburtshilfe*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1981: 206-13.
- Mastboom JL. Bij herhaling mislukte zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1973; 117: 740-3.
- Mau G. Progestins during pregnancy and hypospadias. *Teratology* 1981; 24: 285-7.
- Menabawey M, Grudzinskas JG, Chard T. Disappearance of pregnancy-specific B<sub>2</sub>-glycoprotein from the maternal circulation after delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 894-6.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
- Meijden W van der, Meulendijk PN, Leusden HAIM van. Formation of HCG in the human fetoplacental unit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979; 9/5: 313-6.
- Michaelis J, Michaelis H, Glück E, Koller S. Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations. *Teratology* 1983; 27: 57-64.
- Michels VV, Medrano C, Venne VL, Riccardi VM. Chromosome translocations in couples with multiple spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1982; 34: 507-13.
- Mikkelsen AL, Felding C, Hasselbalch H. Urinary free cortisol during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 253-6.
- Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sykes A. Fetal loss after implantation. A prospective study. *Lancet* 1980; ii: 554-6.
- Miodovnik M, Lavin JP, Knowles HC, Holroyde J, Stys SJ. Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 372-6.
- Miodovnik M, Holroyde JC, Butler JB, Wendel JS, Siddigi TA. Elevated maternal hemoglobin A1 in early pregnancy and spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Abstr 32nd meeting of the Society for Gynecologic Investigation*. March 20-23, 1985.
- Mishell DR, Thorneycroft IH, Nagata Y, Murata T, Nakamura RM. Serum gonadotropin and steroid patterns in early human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 631-42.
- Miyakawa I, Ikeda I, Maeyama M. Plasma hormone profile of threatened abortion and its prognosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1977; 15: 12-6.
- Møller KJA, Fuchs F. Double-blind controlled trial of 6-methyl, 17-acetoxypregesterone in threatened abortion. *J Obstet Gynaec Brit Comm* 1965; 72: 1042-4.
- Moor P de, Deckx R, Steeno O. Influence of various steroids on the specific binding of cortisol. *J Endocrin* 1963; 27: 355-6.
- Mor-Yosef S, Navot D, Rabinowitz R, Schenker JG. Collagen diseases in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1984; 39: 67-84.
- Morgan JK. Herpes gestationes influenced by an oral contraceptive. *Br J Dermatol* 1968; 80: 456-8.



- Mühlenstedt D, Meissner M, Schneider HPG. Prolaktin und Lutealphasen-defekt. Geburtshilfe Frauenheilkd 1979; 39: 580-7.
- Murata K, Sugiyama Y.  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $T_3$ resin uptake, TBG and free  $T_4$  levels for thyroid functions in normal and molar pregnancy. Acta Obst Gynaec Jpn 1982; 34: 292-8.
- Nagamani M, McDonough PG, Ellegood JO, Mahesh VB. Maternal and amniotic fluid steroids throughout human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1979; 134: 674-80.
- Nevin NC, Ritchie A, McKeown F, Roberts G. Raised alpha-fetoprotein levels in amniotic fluid and maternal serum associated with distension of the fetal bladder caused by absence of urethra. J Med Genet 1978; 15: 61-78.
- Newton J, Round L, Curson R. The outcome of pregnancy in previously infertile women. Acta Eur Fert 1978; 9: 161-7.
- Nielsen PV, Pedersen H, Kampmann E-M. Absence of human placental lactogen in an otherwise uneventful pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 322-6.
- Niven PAR, Landon J, Chard T. Placental lactogen levels as a guide to outcome of threatened abortion. Br Med J 1972; 3: 799-801.
- Nora JJ, Nora AH, Blu J, Ingram J, Fountain A, Peterson M, Lortscher RH, Kimberling WJ. Exogenous progesterone and estrogen implicated in birth defects. JAMA 1978; 240: 837-43.
- Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril 1950; 1: 3-25.
- Nygren K-G, Johansson EDB. The effect of norethindrone and some other synthetic gestagens upon the peripheral plasma levels of progesterone and estradiol during early, human pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1975; 54: 57-63.
- Oakley GP, Flynt JW, Falek A. Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. Lancet 1973; ii: 256-7.
- O'Brien GD, Queenan JT, Campbell S. Assessment of gestational age in the second trimester by real-time ultrasound measurement of the femur length. Am J Obstet Gynecol 1981; 139: 540-5.
- Oksenberg JR, Persitz E, Amar A, Brautbar C. Maternal-paternal histocompatibility: lack of association with habitual abortions. Fertil Steril 1984; 42: 389-95.
- Osathanondh R, Tulchinsky D, Chopra IJ. Total and free thyroxine and triiodothyronine in normal and complicated pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42: 98-104.
- Overbeek GA. Geslachtshormonen. In: Lammers W e.a., red. Algemene Farmacotherapie. Leiden: Stafleu, 1968: 704-24.
- Pavelka R, Philipp K, Schmid R. Einfluss der Dauer einer Sterilität auf Schwangerschaftsverlauf und -ausgang. Wien Med Wochenschr 1980; 6: 214-7.
- Peer E, Peretz BA, Paldi E. Does prolactin influence first trimester abortion? Gynaecol Obstet Invest 1983; 15: 362-4.
- Pepperell RJ, McBain JC, Winstone SM, Smith MA, Brown JB. Corpus luteum function in early pregnancy following ovulation induction with bromocriptine. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 898-903.
- Peterson RE. Corticosteroids and corticotropins. In: Fuchs F, Klopfer A, eds. Endocrinology of Pregnancy. Philadelphia: Harper & Row, 1983: 112-43.

- Philipp K, Leodolter S, Müller-Tyl E, Schmid R, Schneider WHF. Zur Frage einer prophylaktischen Schwangerschaftsschutzmedikation bei Frauen mit erfolgreich behandelter Sterilität. *Wien Klin Wochenschr* 1978; 90: 670-2.
- Piironen O. Studies in diagnostic ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1975; Suppl 46.
- Poland BJ, Lowry RB. The use of spontaneous abortuses and stillbirths in genetic counseling. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 322-6.
- Poland BJ, Miller JR, Jones DC, Trimble BK. Reproductive counseling in patients who have had a spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 685-91.
- Poland BJ, Ho Yuen B. Embryonic development in consecutive specimens from recurrent spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 512-5.
- Poland BJ, Miller JR, Harris M, Livingston J. Spontaneous abortion. A study of 1961 women and their conceptus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; Suppl 102.
- Poland BJ. Recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 16: 369-75.
- Prout TE. Thyroid disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 669-76.
- Pulkkinen MO. Pregnancy maintenance after early luteectomy by 17-hydroxyprogesterone-capronate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 347-9.
- Quagliarello J, Szlachter N, Nisselbaum JS, Schwartz MK, Steinetz B, Weiss G. Serum relaxin and human chorionic gonadotropin concentrations in spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1981; 36: 399-401.
- Radwanska E, McGarrigle HHG, Swyer GIM. Plasma progesterone and oestradiol estimations in the diagnosis and treatment of luteal insufficiency in menstruating infertile women. *Acta Eur Fertil* 1976; 7: 39-47.
- Radwanska E, Frankenberg J, Allen EI. Plasma progesterone levels in normal and abnormal early human pregnancy. *Fertil Steril* 1978; 30: 398-402.
- Ranneberg KM, Holzmann H. Herpes gestationes-Recidiv durch synthetisches Gestagen. *Med Welt* 1970; 21: 1727-9.
- Reifenstein EC. Introduction of marked as well as prolonged biologic activity by esterification. *Fertil Steril* 1957; 8: 50-79.
- Reifenstein EC. Clinical use of 17alpha-hydroxyprogesterone 17-n-caproate in habitual abortion. *Ann NY Acad Sci* 1958; 71: 762-86.
- Repertorium Farmaceutische Specialités. Utrecht: Nefarma, 1985: 279-81
- Reuter AM, Gaspard UJ, Deville J-L, Vrindts-Gevaert Y, Franchimont P. Serum concentrations of human chorionic gonadotrophin and its alpha and beta subunits. I. During normal singleton and twin pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 13: 305-18.
- Roberts IF, West RJ. Teratogenesis and maternal progesterone. *Lancet* 1977; ii: 982.
- Robinson HP, Shaw-Dunn J. Fetal heart rates as determined by sonar in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1973; 80: 805-9.
- Robinson HP. "Gestation sac" volumes as determined by sonar in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1975a; 82: 100-7.
- Robinson HP. The diagnosis of early pregnancy failure by sonar. *Br J Obstet Gynaecol* 1975b; 82: 849-57.

- Robinson HP, Fleming JEE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 702-10.
- Rock JA, Zacur HA. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1983; 39: 123-40.
- Rodbard D. Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassays and immunoradiometric assays. *Clin Chem* 1974; 20: 1255-70.
- Rolfe BE. Detection of fetal wastage. *Fertil Steril* 1982; 37: 655-60.
- Rolland R, Boon JM. Schildklier en zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1977; 121: 2047-53.
- Roorda PA. De behandeling van de dreigende abortus. Academisch proefschrift, Rijksuniversiteit Utrecht, 1964.
- Ross HA. Symmetric and equilibrium dialysis for the measurement of free iodothyronine and steroid hormones in blood. Academisch proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1980.
- Rudorff K-H, Herrmann J, Dieterich T, Krüskemper HL. Schilddrüsenparameter unter dem Einfluss von Oestrogenen. *Med Klin* 1978; 73: 1109-13.
- Runnebaum B, Rabe T. Zur Regulation der plazentaren Progesteron-synthese beim Menschen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1983; 43: 87-92.
- Sachs ES, Jahoda MGJ, Hemel JO van, Hoogeboom AJM, Sandkuyl LA. Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 375-8.
- Salem HT, Ghaneimah SA, Shaaban MM, Chard T. Prognostic value of biochemical tests in the assessment of fetal outcome in threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 382-5.
- Saunders DM, Hunter JC, Haase HR, Wilson GR. Treatment of luteal phase inadequacy with bromocriptine. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 287-9.
- Saxena BB, Rathnam P. Human chorionic gonadotropin in early pregnancy. In: Martini L, James VHT, eds. *Current Topics in Experimental Endocrinology. Volume 4: The Endocrinology of Pregnancy and Parturition*. New York: Academic Press, 1983: 97-125.
- Schlesselman JJ. How does one assess the risk of abnormalities from human in vitro fertilization? *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 135-48.
- Schneider WHF, Philipp K, Schmid R. Zur Frage der Fehlbildungsrate nach Gestagenmedikation in der Frühschwangerschaft. *Wien Klin Wochenschr* 1981; 93: 711-2.
- Schoemaker J, Stolte LAM. Endocrinologie van de normale en de gestoorde geslachtelijke functies. In: Kloosterman GJ, red. *De Voortplanting van de mens. Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie*. Bussum: Centen, 1983: 27-51.
- Schultz-Larsen P, Hertz JB. The predictive value of pregnancy-specific B<sub>1</sub>-glycoprotein (SP<sub>1</sub>) in threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1978; 8/5: 253-7.
- Schweditsch MO, Dubin NH, Jones GS, Wentz AC. Hormonal considerations in early normal pregnancy and blighted ovum syndrome. *Fertil Steril* 1979; 31: 252-7.
- Seegmiller RE, Nelson GW, Johnson CK. Evaluation of the teratogenic potential of Delalutin (17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate) in mice. *Teratology* 1983; 28: 201-8.
- Shearman RP, Garrett WJ. Double-blind study of effect of 17-hydroxyprogesterone caproate on abortion rate. *Br Med J* 1963; 2: 292-5.

- Shearman RP. Threatened abortion. In: Martini L, James VHT, eds. *Current Topics in Experimental Endocrinology. Volume 4: The Endocrinology of Pregnancy and Parturition*. New York: Academic Press, 1983: 267-86.
- Siiteri PK, Febres F, Clemens LE, Chang RJ, Gondos B, Stites D. Progesterone an maintenance of pregnancy: is progesterone nature's immunosuppressant? *Ann NY Acad Sci* 1977; 286: 384-96.
- Singh DN, Hara S, Foster HW, Grimes EM. Reproductive performance in women with sex chromosome mosaicism. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 608-11.
- Sjöberg J, Wahlström T, Seppälä M. Pregnancy-associated plasma protein A in the human endometrium is dependent on the effect of progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 359-62.
- Skjöldebrand L, Brundin J, Carlström A, Pettersson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100: 504-11.
- Smith C, Gregori CA, Breen JL. Ultrasonography in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 173-7.
- Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. Genetic, embryologic and clinical aspects. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 474-7.
- Smith SCH, Bold AM. Interpretation of in-vitro thyroid function tests during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 532-4.
- Soules MR, Hughes CL, Aksel S, Tyrey L, Hammond CB. The function of the corpus luteum of pregnancy in ovulatory dysfunction and luteal phase deficiency. *Fertil Steril* 1981; 36: 31-6.
- Spellacy WN, Conly PW, Cleveland WW, Buhi WC. Effects of the fetal sex and weight and placental weight on maternal serum progesterone and chorionic gonadotropin concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 278-82.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983: 271-305.
- Stirrat GM. Recurrent abortion - a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 881-3.
- Stolk JG, Vooijs GP, Aartsen EJ, Heintz AP. Het teratogene effect van diëthylstilbestrol in de zwangerschap: de omvang van het DES-probleem in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1350-8.
- Stolk JG. Persoonlijke mededeling, 1985.
- Stoot JEGM. Aangeboren afwijkingen van de uterus en gestoorde voortplanting. Academisch proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen, 1978.
- Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 140-6.
- Tamsen L, Inganäs M, Johansson SGO, Kjessler B, Schoultz B von. Pregnancy-specific B<sub>1</sub>-glycoprotein, SP<sub>1</sub>, in maternal serum during uncomplicated single pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 303-9.
- Tamsen L. Pregnancy-specific B<sub>1</sub>-glycoprotein (SP<sub>1</sub>) levels measured by nephelometry in serum from women with vaginal bleeding in the first half of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 311-5.
- Tatarinov YS, Sokolov AV. Development of a radioimmunoassay for pregnancy-specific B<sub>1</sub>-globulin and its measurement in serum of patients with trophoblastic and non-trophoblastic tumours. *Int J Cancer* 1977; 19: 161-6.

- Tatra G, Bernaschek G, Tessarek KH. SP-1 bei normaler und gestörter Frühschwangerschaft: Diagnostik durch Enzymimmunoassay. *Geburts-hilfe Frauenheilkd* 1983; 43: 224-6.
- Taylor PJ, Graham G. Is diagnostic curettage harmful in women with unexplained infertility? *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 296-8.
- Tho PT, Byrd JR, McDonough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979; 32: 389-95.
- Thomas CMG, Corbey RS, Rolland R. Assessment of unconjugated oestradiol and progesterone serum levels throughout pregnancy in normal women and in women with hyperprolactinaemia, who conceived after bromocriptine treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 86: 405-14.
- Thomas CMG. Steroid hormones, prostaglandins and ovum transport; a study in the golden hamster, *mesocricetus auratus* (Waterhouse). *Academisch proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen*, 1978.
- Thomas CMG, Segers MFG, Houx PCW. Comparison of the analytical characteristics and clinical usefulness in tumour monitoring of fifteen hCG(-8) immunoassay kits. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 236-46.
- Tietze C, Guttmacher AF, Rubin S. Unintentional abortion in 1497 planned pregnancies. *J Am Med Ass* 1950; 142: 1348-50.
- Tognoni G, Ferrario L, Inzalaco M, Crosignani PG. Progestagens in threatened abortion. *Lancet* 1980; ii: 1242-3.
- Tulchinsky D, Simmer HH. Sources of plasma 17alpha-hydroxyprogesterone in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 799-808.
- Tulchinsky D, Hobel CJ. Plasma human chorionic gonadotropin, estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17alpha-hydroxyprogesterone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 117: 884-93.
- Turleau C, Chavin-Colin F, Grouchy J de. Cytogenetic investigation in 413 couples with spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979; 9/2: 65-74.
- Varma TR. Ultrasound evidence of early pregnancy failure in patients with multiple conceptions. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 290-2.
- Varma TR, Morsman J. Evaluation of the use of Proluton-Dépot (hydroxyprogesterone hexanoate) in early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1982; 20: 13-7.
- Viinikka L, Kivinen S, Rönnerberg L, Ylikorkala O. Experimental hyperprolactinemia and hypoprolactinemia and human chorionic gonadotropin during early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 441-3.
- Vlaanderen W. De spontane abortus. *Academisch proefschrift, Universiteit van Amsterdam*, 1983.
- Vleugels MPH. Cortisol and malaria immunity in human pregnancy. *Academisch proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen*, 1984.
- Wallenburg HCS, Drogendijk AC. Diagnostiek in de zwangerschap. In: Kloosterman GJ, red. *De voortplanting van de mens. Leerboek voor Obstetrie en Gynaecologie*. Bussum: Centen, 1983: 97-120.
- Warburton D, Fraser FC. Spontaneous abortion risks in man: Data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Hum Genet* 1964; 16: 1-25.
- Weeke J, Dybkjaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101: 531-7.

- Wehmann RE, Nisula BC. Metabolic and renal clearance rates of purified human chorionic gonadotropin. *J Clin Invest* 1981; 68: 184-94.
- Weir WC, Hendricks CH. The reproductive capacity of an infertile population. *Fertil Steril* 1969; 20: 289-98.
- Westergaard JG, Teisner B, Sinosich MJ, Madsen LT, Grudzinskas JG. Does ultrasound examination render biochemical tests obsolete in the prediction of early pregnancy failure? *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 77-83.
- Westergaard JG, Teisner B, Grudzinskas JG, Chard T. Accurate assessment of early gestational age by measuring serum hCG and SP<sub>1</sub>. *Lancet* 1983; ii: 567-8.
- Whittaker PG, Aspillaga MO, Lind T. Accurate assessment of early gestational age in normal and diabetic women by serum human placental lactogen concentration. *Lancet* 1983; ii: 304-6.
- Whitworth AS, Midgley JEM, Wilkins TA. A comparison of free T<sub>4</sub> and the ratio of total T<sub>4</sub> to T<sub>4</sub>-binding globulin in serum through pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 307-13.
- Wilcox AJ, Gladen BC. Spontaneous abortion: the role of heterogeneous risk and selective fertility. *Early Hum Dev* 1982; 7: 165-78.
- Wildschut J. Hormonale behandeling van habituele abortus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1976; 120: 2083-4.
- Wilkins L, Jones HW, Holman GH, Stempfel RS. Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation: non-adrenal female pseudo-hermaphroditism. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 559-85.
- Wilson EA, Jawad MJ, Dickson LR. Suppression of human chorionic gonadotropin by progestational steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 708-13.
- Wilson EA, Jawad MJ, Powell DE. Effect of estradiol and progesterone on human chorionic gonadotropin secretion in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 143-8.
- Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 567-80.
- Winikoff D, Malinek M. The predictive value of thyroid "test profile" in habitual abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 760-6.
- Yemini M, Borenstein R, Dreazen E, Aelman Z, Mogilner BM, Kessler I, Lancet M. Prevention of premature labor by 17alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 574-7.
- Yen SSC, Ehara Y, Siler TM. Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. *J Clin Invest* 1974; 53: 652-5.
- Ying Y-K, Walters CA, Kuslis S, Lin J-T, Daly DC, Riddick DH. Prolactin production by explants of normal, luteal phase defective, and corrected luteal phase defective late secretory endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 801-4.
- Yip SK, Sung ML. Plasma progesterone in women with a history of recurrent early abortions. *Fertil Steril* 1977; 28: 151-5.
- Yki-Järvinen H, Wahlström T, Seppälä M. Immunohistochemical demonstration of relaxin in the genital tract of pregnant and nonpregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 451-4.
- Ylikorkala O, Kivinen S, Viinikka L. Regulation of prolactin and thyrotrophin secretion during human pregnancy: effect of sulpiride and TRH administration. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 98: 451-5.
- Yosef SM, Neshet R, Navot D, Hadani PE, Anteby SO. Effect of administration of progesterone on hCG blood levels in early pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 18: 113-5.
- Yoshimi T, Strott CA, Marshall JR, Lipsett MB. Corpus luteum function in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 225-30.

Geachte mevrouw,

U bevindt zich thans in een zeer jonge fase van uw zwangerschap.

Uit ervaring is bekend, dat ongeveer 10-25% van alle jonge zwangerschappen eindigt in een miskraam.

In ons ziekenhuis wordt momenteel onderzoek verricht naar mogelijk vermijdbare of behandelbare oorzaken van miskraam.

Mogelijk speelt bij sommige miskramen een tekort aan het natuurlijke zwangerschapshormoon 17alfa-hydroxyprogesteron een rol.

Doel van het onderzoek waarvoor wij nu uw medewerking vragen is of het toedienen van een extra dosis van het bovengenoemde natuurlijke zwangerschapshormoon via injecties het aantal miskramen mogelijk zal kunnen verminderen.

In de praktijk zal deelname aan dit onderzoek op het volgende neerkomen:

- wekelijkse controles vanaf heden tot een termijn van 12 weken, vervolgens nog 2 maal bij 14 en 16 weken, waarna het normale routine-schema van onze polikliniek voor zwangeren zal volgen.
- tijdens deze controles zal dan naast het gebruikelijke routineonderzoek, door middel van ultrageluidonderzoek (echo) wekelijks nauwkeurig de ontwikkeling van de jonge zwangerschap worden vervolgd.
- tevens zal bij die controles steeds bloed voor onderzoek van hormonen worden afgenomen.
- ook zal tijdens die controles tot en met een termijn van 12 weken steeds een injectie van het bovengenoemde hormoon in de bilspier worden toegediend.

Vermeld dient nog te worden dat de bovengenoemde injecties uitsluitend het voor de jonge zwangerschap onontbeerlijke en natuurlijke hormoon 17alfa-hydroxyprogesteron bevatten.

Dit hormoon komt in elke jonge zwangerschap in het bloed van de aanstaande moeder voor en wordt geproduceerd door de eierstok.

Doel van de injecties is dus slechts een mogelijk tekort van dit onontbeerlijke hormoon op te heffen.

In een jarenlange ervaring met deze stof toegediend bij aanstaande moeders, waarbij reeds sprake was van een dreigende miskraam, is een schadelijke werking op het ongeboren kind nooit aangetoond.

Mocht u aan het bovenbeschreven project willen meewerken, dan reeds hiervoor bij voorbaat onze dank.



Patient	Obstetr.	Ovulatie	Inferti-	Partus	Am	Gew	m/v	bijzonderheden	
Nr	Lft	anamnese	inductie	liteit	(w)	(gr)			
			> 12mnd						
03	32	-	hMG/hCG	-	sp	30	1330	v	perinatale sterfte
07	26	-	hMG/hCG	+	sp	40	3370	m	
08	29	A P	CC	-	sp	40	3300	m	
10	31	A	hMG+TMX	+	SC	42	3710	m	
13	31	-	-	+	FE	41	3420	m	
16	25	APLA P	TMX	-	sp	43	4020	m	
18	31	-	CC+DEX	+	sp	38	3050	v	
23	29	A P	-	+	sp	39	3000	m	hyperthyreoidie
25	25	A	TMX	-	sp	42	3250	v	
27	30	A	TMX	+	FE	42	3750	v	
31	32	A A A A	-	+	sp	36	2000	v	diabetes mellitus 45XX, t15q21q
33	27	A	BC+TMX	-	sp	41	3280	m	hyperprolactinaemie
34	30	P A A	CC+DEX	-	SC	39	3630	m	
36	28	A A	-	+	sp	40	3400	v	diabetes mellitus
38	23	-	hMG/hCG + DEX	+	sp	40	3740	v	
41	28	A	CC/hCG EE	-	FE	41	3200	m	
52	27	A A	-	-	sp	40	3270	m	
53	34	A	EMS	-	sp	42	2620	v	insuline
55	26	-	EMS	+	sp	37	3260	m	
56	24	-	-	+	sp	41	3140	m	hyperprolactinaemie
59	28	P	CC+EE	-	sp	39	3230	m	
60	28	Pr P P A	CC	-	sp	38	2740	v	
62	28	P	EMS	-	sp	35	2360	m	
64	24	P	-	+	sp	39	3410	m	
65	27	-	CC	+	sp	40	3600	m	
66	23	-	-	+	VE	40	3490	m	
68	24	A	CC	-	sp	39	3360	m	

Patient	Obstetr.	Ovulatie	Inferti-	Partus	Am	Gew	m/v	bijzonderheden
Nr	Lft	anamnese	inductie	liteit	(w)	(gr)		
				> 12 mnd				
06	39	A P A	BC	-	sp	39	3710	v hyperprolactinaemie M. Forbes
09	27	A P	TMX+DEX	-	sp	41	3140	v
15	34	Pi A A Pi	-	+	SC	32	1085	m insuline
17	26	-	CC	+	sp	39	3350	v
21	29	P P	CC	-	sp	42	3420	m
22	33	-	-	+	sp	40	3390	v
24	27	-	-	+	sp	40	3170	v
28	23	-	TMC+DEX	+	FE	39	3480	v
29	27	A A A	CC+DEX	-	sp	39	2730	v insuline
30	26	P A A Pr	-	-	sp	40	2900	v
35	26	-	CC+EE	+	SC	35	2425	v hyperprolactinaemie
37	33	Pi	hMG	+	SC	42	4070	v insuline cerclage Am 13 wk
39	24	-	CC+DEX	+	sp	39	3140	m
43	31	P P	CC	-	sp	36	2680	v
44	31	Pi Pi A	hMG/hCG	+	SC	32	1160	m perinatale sterfte insuline
45	29	A	BC	-	SC	42	3030	v uterus bicornis
49	28	A	CC	-	sp	37	3100	m uterus septus insuline
50	29	A A	-	-	sp	39	2960	v insuline
51	34	Pi	-	+	FE	41	3410	m uterus arcuatus
57	25	Pr	EMS	-	sp	37	3000	m
58	27	P	CC	+	sp	40	3260	m insuline
61	23	-	CC	+	FE	41	3300	m
63	23	-	-	+	sp	38	2060	v
67	27	Pr	EMS	-	sp	34	1860	v insuline
69	25	-	CC	+	sp	41	3330	m
71	25	P A	EMS	-	sp	40	3560	m hydramnion
72	31	P	hMG/hCG	-	sp	37	2650	v

Appendix bij hoofdstuk 7.3: Gegevens betreffende gemelligraviditeiten in Prolutongroep (patient nr 02, 19 en 20) en placebogroep (patient nr 12, 14 en 70)

Patient	Obstetr.	Ovulatie	Inferti-	Partus	Am	Gew	m/v	bijzonderheden
Nr	Lft	anamnese	liteit		(w)	(gr)		
			> 12 mnd					
02	28	-	CC+DEX	+	SC	38	2230	v -
							2860	m
12	31	P	hMG/hCG	-	sp	37	2560	v -
							2200	m
14	28	A	TMX	+	sp	38	2600	m 1x IUVD bij Am 8 wk
19	26	A A A	CC	-	sp	32	1625	v insuline
							1430	v cerclage bij Am 26 wk
20	29	Pi	TMX	+	sp	37	1970	v -
							2150	v
70	24	-	CC	-	sp	38	2760	v -
							2500	v

## Appendix bij figuur 6.1: Diameter zwangerschapsring (mm)

					schattingen uitgaande van normale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{P}5$	$\hat{P}50$	$\hat{P}95$
Prolutongroep	6	15	13.8	5.1	5.4	13.8	22.2
	7	23	19.6	4.7	11.9	19.6	27.3
	8	18	27.1	5.9	17.3	27.1	36.8
	9	13	33.3	5.3	24.6	33.3	42.0
	10	10	40.0	4.0	33.4	40.0	46.6
	11	8	46.0	6.9	35.6	46.9	58.2
	12	4	53.8	3.0	48.8	53.8	58.7
	14	0					
	16	0					
Placebogroep	6	13	15.9	3.9	9.5	15.9	22.3
	7	25	21.3	5.6	12.2	21.3	30.3
	8	21	28.9	5.6	19.6	28.9	38.2
	9	13	34.3	7.5	22.0	34.3	46.6
	10	11	41.0	7.2	29.2	41.0	52.8
	11	10	50.4	3.9	43.9	50.4	56.9
	12	8	56.8	7.3	44.7	56.8	68.8
	14	0					
	16	0					

## Appendix bij figuur 6.2: Kruin-stuit-lengte (mm)

					schattingen uitgaande van normale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{P}5$	$\hat{P}50$	$\hat{P}95$
Prolutongroep	6	3	7.7	2.1	4.2	7.7	11.1
	7	12	11.6	1.8	8.6	11.6	14.6
	8	15	15.2	3.6	9.3	15.2	21.1
	9	14	22.4	6.2	12.2	22.4	32.7
	10	16	31.6	6.0	21.8	31.6	41.5
	11	17	43.3	8.4	29.5	43.3	57.0
	12	17	56.2	6.8	45.1	56.2	67.3
	14	20	77.3	4.6	69.7	77.3	84.8
	16	10	93.6	12.7	72.7	93.6	114.5
Placebogroep	6	1	7.0			7.0	
	7	12	9.3	1.6	6.6	9.3	11.9
	8	14	14.0	3.1	9.0	14.0	19.0
	9	15	20.1	4.1	13.4	20.1	26.9
	10	14	27.0	4.6	19.5	27.0	34.5
	11	18	41.4	7.8	28.6	41.4	54.2
	12	20	53.3	8.2	39.8	53.3	66.7
	14	18	77.1	6.5	66.4	77.1	87.8
	16	7	96.6	11.3	77.9	96.6	115.2

Appendix bij figuur 6.3: *Distantia biparietalis* (mm)

					schattingen uitgaande van normale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	0					
	7	4	3.8	0.5	2.9	3.8	4.6
	8	7	5.7	1.5	3.3	5.7	8.2
	9	8	9.3	2.4	5.2	9.3	13.3
	10	11	11.5	2.5	7.4	11.5	15.5
	11	14	15.6	2.5	11.5	15.6	19.8
	12	15	17.9	3.4	12.2	17.9	23.5
	14	22	26.6	2.9	21.9	26.6	31.4
	16	21	34.3	2.7	29.9	34.3	38.7
Placebogroep	6	0					
	7	0					
	8	7	5.9	2.1	2.4	5.9	9.3
	9	11	8.0	2.9	3.2	8.0	12.8
	10	10	10.6	3.2	5.3	10.6	15.9
	11	13	13.9	2.0	10.6	13.9	17.2
	12	18	18.9	3.3	13.5	18.9	24.3
	14	22	25.9	2.7	21.3	25.9	30.4
	16	24	34.0	3.3	28.5	34.0	39.5

## Appendix bij figuur 6.4: Foetale hartslagfrequentie (slagen per minuut)

					schattingen uitgaande van normale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	4	112.0	18.1	82.2	112.0	141.8
	7	15	133.6	12.2	113.6	133.6	153.6
	8	25	143.4	13.3	121.5	143.4	165.3
	9	22	154.6	9.0	139.8	154.6	169.5
	10	20	150.5	11.8	131.1	150.5	169.9
	11	17	146.6	7.2	134.8	146.6	158.4
	12	16	144.4	7.6	131.9	144.4	157.0
	14	17	144.2	8.6	130.0	144.2	158.4
	16	17	141.2	7.9	128.1	141.2	154.2
Placebogroep	6	3	106.7	6.1	96.6	106.7	116.7
	7	21	129.5	13.5	107.3	129.5	151.8
	8	23	148.2	13.1	126.7	148.2	169.7
	9	23	148.0	9.4	132.6	148.0	163.4
	10	19	149.8	9.4	134.4	149.8	165.2
	11	17	148.7	9.9	132.4	148.7	165.0
	12	18	149.6	8.6	135.5	149.6	163.6
	14	16	143.3	6.1	133.2	143.3	153.4
	16	14	140.7	9.1	125.7	140.7	155.7

## Appendix bij figuur 6.5: Humaan choriogonadotrofine (IU/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{P}_5$	$\hat{P}_{50}$	$\hat{P}_{95}$
Prolutongroep	6	15	20200	14300	6700	16000	38400
	7	26	46900	31700	16500	39500	94400
	8	26	71900	30400	27400	65600	156900
	9	26	82500	33300	31700	75700	181100
	10	26	70000	32800	25900	62000	148300
	11	26	62400	31000	23200	55500	132800
	12	26	54600	25900	20600	49300	117800
	14	26	38600	26500	13900	33300	79700
	16	22	28000	25300	9500	22800	54500
Placebogroep	6	13	24800	12700	9600	21500	48100
	7	26	49900	25000	19100	42800	95800
	8	27	75000	29100	30000	67200	150500
	9	27	76400	30200	31100	69600	155800
	10	27	64700	30300	26200	58600	131300
	11	27	54700	23600	22500	50300	112700
	12	27	51300	25300	20800	46600	104300
	14	26	38200	17400	15500	34600	77600
	16	23	27300	14100	11000	24700	55400

## Appendix bij figuur 6.6: Humaan choriogonadotrofine, 8-subunit (IU/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	15	1.93	1.99	0.22	1.06	5.25
	7	26	5.39	4.96	0.64	3.15	15.51
	8	26	8.09	6.23	1.19	5.89	29.05
	9	26	8.63	8.31	1.19	5.87	28.97
	10	26	6.62	6.44	0.93	4.57	22.56
	11	26	5.30	5.59	0.73	3.60	17.77
	12	26	4.09	4.43	0.60	2.94	14.52
	14	26	2.37	3.67	0.27	1.35	6.65
16	22	1.54	2.72	0.15	0.75	3.72	
Placebogroep	6	13	2.87	2.63	0.42	2.01	9.59
	7	26	8.47	6.60	1.22	5.84	27.89
	8	27	14.63	11.65	2.05	9.80	46.77
	9	27	13.27	11.22	1.89	9.01	43.01
	10	27	9.98	9.93	1.41	6.74	32.15
	11	27	7.36	7.52	0.99	4.71	22.47
	12	27	5.51	5.69	0.70	3.35	15.97
	14	26	2.46	2.38	0.36	1.73	8.26
16	23	1.24	1.21	0.18	0.85	4.04	

Appendix bij figuur 6.7: Zwangerschapsspecifiek B<sub>1</sub>-glycoproteïne (mg/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	15	0.8	0.9	0.2	0.5	1.3
	7	26	2.3	1.3	0.8	2.0	4.8
	8	26	5.0	2.7	1.8	4.4	10.9
	9	26	8.1	4.3	2.9	7.2	17.8
	10	26	11.0	5.6	4.0	9.8	24.3
	11	26	12.7	5.9	4.7	11.5	28.4
	12	26	15.7	7.6	5.7	14.0	34.6
	14	26	21.2	10.4	7.7	18.9	46.7
	16	22	23.5	10.0	8.7	21.5	53.2
Placebogroep	6	13	1.1	0.8	0.3	0.8	1.9
	7	26	3.2	2.2	1.1	2.6	6.0
	8	27	6.1	2.7	2.3	5.3	12.6
	9	27	9.1	3.5	3.5	8.2	19.4
	10	27	11.9	4.9	4.6	10.7	25.3
	11	27	13.7	5.5	5.3	12.6	29.6
	12	27	16.4	5.8	6.6	15.4	36.2
	14	26	22.7	8.2	9.1	21.5	50.5
	16	23	26.1	7.3	10.6	25.0	58.8

## Appendix bij figuur 6.8: Humaan placentair lactoogeen (mg/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	15	0.04	0.03	0.01	0.04	0.09
	7	26	0.04	0.03	0.01	0.04	0.09
	8	26	0.05	0.03	0.02	0.04	0.11
	9	26	0.07	0.05	0.02	0.05	0.14
	10	26	0.13	0.09	0.04	0.10	0.25
	11	26	0.22	0.14	0.07	0.18	0.47
	12	26	0.37	0.21	0.12	0.31	0.81
	14	26	0.77	0.25	0.28	0.72	1.88
	16	23	1.19	0.38	0.41	1.07	2.78
Placebogroep	6	13	0.05	0.02	0.02	0.04	0.10
	7	26	0.05	0.03	0.02	0.04	0.10
	8	27	0.05	0.03	0.02	0.04	0.10
	9	27	0.08	0.06	0.03	0.06	0.15
	10	27	0.13	0.09	0.04	0.11	0.25
	11	27	0.22	0.13	0.08	0.19	0.46
	12	27	0.34	0.18	0.12	0.30	0.71
	14	26	0.78	0.24	0.31	0.74	1.77
	16	23	1.17	0.29	0.47	1.14	2.71

## Appendix bij figuur 6.9: 17alfa-hydroxyprogesteron (nmol/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{P}5$	$\hat{P}50$	$\hat{P}95$
Prolutongroep	6	15	16.8	9.0	6.7	15.0	33.5
	7	26	21.2	19.2	7.5	16.9	37.8
	8	26	19.2	18.2	6.8	15.3	34.3
	9	26	15.9	13.5	5.8	13.0	29.1
	10	26	13.0	6.9	5.2	11.7	26.1
	11	26	12.0	4.8	5.0	11.2	25.0
	12	26	12.1	6.0	4.9	11.0	24.6
	14	26	11.2	4.5	4.7	10.5	23.4
	16	22	11.5	4.1	4.8	10.9	24.3
Placebogroep	6	13	15.3	4.9	8.5	14.6	25.1
	7	26	13.4	6.6	7.1	12.1	20.9
	8	27	10.7	4.6	5.8	9.9	17.1
	9	27	9.6	3.7	5.2	9.0	15.5
	10	27	8.0	2.5	4.4	7.6	13.1
	11	27	7.8	2.4	4.3	7.5	12.8
	12	27	7.2	2.2	4.0	6.9	11.9
	14	26	7.8	2.0	4.4	7.5	12.9
	16	23	8.6	1.9	4.9	8.4	14.5

## Appendix bij figuur 6.10: Progesteron (nmol/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{P}5$	$\hat{P}50$	$\hat{P}95$
Prolutongroep	6	15	119	62	53	106	212
	7	26	121	64	54	108	216
	8	26	127	80	55	111	221
	9	26	123	67	55	110	220
	10	26	126	61	57	114	228
	11	26	130	48	61	122	243
	12	26	152	58	72	143	285
	14	26	167	65	79	157	314
	16	23	186	69	88	176	352
Placebogroep	6	13	121	47	61	113	207
	7	27	105	71	50	93	171
	8	27	99	53	49	89	164
	9	27	102	51	51	93	171
	10	27	106	37	54	100	184
	11	27	111	34	57	105	193
	12	27	124	46	64	117	215
	14	26	152	53	79	144	265
	16	23	154	38	82	150	276



## Appendix bij figuur 6.11: Oestradiol (nmol/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	15	2.30	1.35	0.90	1.90	4.05
	7	26	3.85	2.15	1.55	3.30	7.05
	8	26	5.20	2.55	2.15	4.65	9.85
	9	26	5.70	2.40	2.45	5.20	11.10
	10	26	6.80	3.05	2.85	6.10	13.05
	11	26	7.75	2.45	3.45	7.35	15.60
	12	26	9.25	3.20	4.10	8.75	18.60
	14	26	13.70	4.45	6.10	13.00	27.70
	16	23	19.00	6.65	8.40	17.85	38.05
Placebogroep	6	13	2.65	0.95	1.20	2.50	5.15
	7	27	3.40	1.70	1.50	3.10	6.35
	8	27	4.30	1.85	1.90	3.90	8.05
	9	27	5.00	2.25	2.20	4.50	9.30
	10	27	5.70	2.05	2.55	5.30	10.95
	11	27	6.75	2.80	3.00	6.15	12.70
	12	27	8.80	3.65	3.90	8.00	16.50
	14	26	13.35	5.70	5.90	12.15	25.05
	16	23	17.20	6.05	7.85	16.20	33.40

Appendix bij figuur 6.12: Alfa-foetoproteïne ( $\mu\text{g/L}$ )

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	15	3.5	2.9	0.9	2.5	7.1
	7	26	3.4	3.0	0.9	2.4	6.7
	8	26	5.2	3.2	1.5	4.2	11.6
	9	26	6.0	3.0	1.9	5.3	14.6
	10	26	8.0	3.5	2.5	7.0	19.4
	11	26	11.8	5.5	3.8	10.6	29.4
	12	26	16.7	8.3	5.3	14.8	40.9
	14	26	28.3	11.2	9.6	26.6	73.6
	16	22	43.8	19.4	14.4	39.8	110.5
Placebogroep	6	13	2.6	1.7	0.8	2.1	5.2
	7	26	2.8	1.9	0.9	2.2	5.6
	8	27	4.9	2.6	1.6	4.0	10.1
	9	27	6.2	2.9	2.2	5.4	13.6
	10	27	7.8	2.8	2.9	7.3	18.4
	11	27	15.9	7.9	5.6	14.0	35.3
	12	27	22.8	10.9	8.2	20.6	51.8
	14	27	35.0	15.7	12.8	32.2	81.0
	16	23	53.9	26.8	19.6	49.3	123.9

## Appendix bij figuur 6.13: Dehydroepiandrosteron (nmol/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}5$	$\hat{p}50$	$\hat{p}95$
Prolutongroep	6	15	20.9	11.5	7.0	18.3	47.5
	7	26	23.4	13.1	7.7	19.9	51.6
	8	26	22.4	13.5	7.3	19.0	49.4
	9	26	21.7	13.6	6.9	17.8	46.3
	10	26	19.2	10.3	6.3	16.3	42.3
	11	26	19.8	12.3	6.5	16.9	43.9
	12	26	18.2	11.0	6.1	15.8	40.9
	14	26	17.4	10.7	5.7	14.9	38.7
	16	22	19.7	12.1	6.5	16.8	43.7
Placebogroep	6	13	24.4	13.2	10.5	21.9	46.0
	7	26	21.1	13.1	8.8	18.4	38.5
	8	27	21.9	13.4	9.1	19.1	40.0
	9	27	21.6	9.8	9.4	19.7	41.3
	10	27	20.2	9.6	8.9	18.6	38.9
	11	27	20.4	10.3	8.9	18.6	39.0
	12	27	17.7	8.3	7.7	16.2	34.0
	14	26	16.2	6.6	7.1	15.0	31.4
	16	23	18.1	8.4	7.9	16.5	34.5

Appendix bij figuur 6.14: Dehydroepiandrosteronsulfaat ( $\mu\text{mol/L}$ )

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}5$	$\hat{p}50$	$\hat{p}95$
Prolutongroep	6	15	8.7	2.9	3.5	8.2	19.3
	7	26	8.4	3.9	3.2	7.5	17.6
	8	26	8.0	3.7	3.1	7.2	16.9
	9	26	7.3	3.4	2.8	6.5	15.4
	10	26	6.6	3.0	2.5	5.9	13.9
	11	26	6.4	2.8	2.4	5.8	13.5
	12	26	6.0	2.8	2.2	5.3	12.4
	14	26	5.3	2.7	2.0	4.6	10.8
	16	22	5.2	2.7	1.9	4.4	10.5
Placebogroep	6	13	7.2	2.2	2.6	6.8	17.7
	7	27	7.3	3.3	2.6	6.6	17.2
	8	27	7.0	3.6	2.4	6.2	16.2
	9	27	6.8	3.8	2.3	5.9	15.2
	10	27	6.2	3.4	2.1	5.4	14.1
	11	27	5.9	3.5	1.9	5.0	13.0
	12	27	5.5	3.2	1.8	4.6	11.9
	14	26	5.1	2.9	1.6	4.2	10.9
	16	23	4.7	2.8	1.5	3.9	10.2

## Appendix bij figuur 6.15: Prolactine (mIU/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	14	740	380	260	650	1610
	7	24	920	420	340	840	2070
	8	24	1000	510	360	880	2170
	9	24	1180	650	420	1030	2540
	10	24	1160	580	420	1030	2550
	11	24	1240	620	440	1100	2710
	12	24	1430	810	490	1220	3000
	14	24	1600	1000	540	1340	3320
	16	20	2320	1640	770	1870	4670
Placebogroep	6	11	710	510	260	590	1330
	7	24	700	350	280	630	1420
	8	24	740	340	300	680	1520
	9	24	870	550	330	750	1680
	10	24	850	420	340	770	1720
	11	24	830	430	330	730	1640
	12	24	920	470	360	810	1820
	14	23	1240	540	500	1120	2500
	16	21	1800	690	730	1640	3680

## Appendix bij figuur 6.16: Thyroid stimulerend hormoon (mIU/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	14	4.9	1.2	3.1	4.7	7.3
	7	25	4.7	1.0	3.0	4.6	7.0
	8	25	4.5	1.1	2.9	4.4	6.7
	9	25	4.2	1.1	2.7	4.1	6.3
	10	25	4.3	1.3	2.7	4.1	6.2
	11	25	4.5	1.1	2.8	4.3	6.7
	12	25	4.4	0.9	2.8	4.4	6.7
	14	25	4.3	1.0	2.7	4.2	6.4
	16	21	4.4	0.9	2.8	4.3	6.6
Placebogroep	6	12	4.3	1.1	2.6	4.2	6.6
	7	25	5.2	1.7	3.1	4.9	7.8
	8	25	4.9	1.1	3.0	4.7	7.5
	9	25	5.0	1.3	3.0	4.8	7.6
	10	25	4.8	1.4	2.9	4.6	7.3
	11	25	4.9	1.7	2.9	4.7	7.4
	12	25	4.8	1.2	2.9	4.7	7.4
	14	24	4.6	1.2	2.8	4.4	7.0
	16	21	4.9	1.2	3.0	4.7	7.5

## Appendix bij figuur 6.17: Trijodothyronine (nmol/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	14	2.3	0.3	1.6	2.3	3.3
	7	25	2.5	0.5	1.7	2.4	3.5
	8	25	2.5	0.5	1.7	2.5	3.5
	9	25	2.6	0.6	1.8	2.5	3.6
	10	25	2.8	0.7	1.9	2.7	3.9
	11	25	2.9	0.5	2.0	2.8	4.0
	12	25	2.9	0.6	2.0	2.8	4.1
	14	25	2.9	0.6	2.0	2.9	4.1
	16	22	3.1	0.6	2.1	3.0	4.3
Placebogroep	6	12	2.3	0.4	1.7	2.2	3.0
	7	25	2.3	0.4	1.7	2.2	3.0
	8	25	2.3	0.5	1.7	2.3	3.1
	9	25	2.4	0.3	1.8	2.4	3.2
	10	25	2.4	0.4	1.8	2.4	3.2
	11	25	2.6	0.4	1.9	2.6	3.4
	12	25	2.6	0.5	1.9	2.6	3.5
	14	24	2.7	0.5	2.0	2.7	3.6
	16	21	2.8	0.5	2.1	2.8	3.8

## Appendix bij figuur 6.18: Thyroxine (nmol/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	14	140	20	100	140	190
	7	25	150	20	110	150	200
	8	25	160	30	110	150	210
	9	25	160	30	120	150	210
	10	25	170	30	120	160	220
	11	25	170	30	120	170	220
	12	25	180	30	130	170	230
	14	25	170	40	130	170	230
	16	22	170	20	130	170	230
Placebogroep	6	12	140	20	110	140	180
	7	25	130	20	100	130	170
	8	25	140	20	110	140	180
	9	25	150	30	110	150	190
	10	25	150	30	110	150	190
	11	25	150	30	120	150	190
	12	25	160	30	120	160	200
	14	24	160	30	120	160	210
	16	21	170	30	130	170	220

## Appendix bij figuur 6.19: Vrij thyroxine (pmol/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	14	21	5	14	21	31
	7	25	22	5	14	22	32
	8	25	22	5	14	21	32
	9	25	23	6	15	22	33
	10	25	23	6	14	22	33
	11	25	21	4	14	21	32
	12	25	22	6	14	21	32
	14	25	21	7	13	20	30
	16	21	21	4	13	20	31
Placebogroep	6	12	22	5	15	21	30
	7	24	21	4	14	20	29
	8	25	21	4	14	20	29
	9	25	21	4	14	20	29
	10	25	19	4	13	19	27
	11	25	19	4	13	19	26
	12	25	19	4	13	18	26
	14	24	20	4	14	19	27
	16	21	19	5	13	19	26

## Appendix bij figuur 6.20: Thyroxine bindend globuline (nmol/L)

					schattingen uitgaande van lognormale verdeling		
	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	14	700	150	480	680	980
	7	25	800	210	540	770	1110
	8	25	840	170	570	820	1180
	9	25	890	190	610	870	1250
	10	25	970	230	650	940	1350
	11	25	1040	190	710	1020	1470
	12	25	1120	210	760	1100	1580
	14	25	1130	190	780	1120	1600
	16	22	1230	290	840	1200	1730
Placebogroep	6	12	690	200	410	660	1070
	7	25	700	190	420	680	1090
	8	25	800	230	480	770	1250
	9	25	800	260	480	770	1230
	10	25	850	220	510	820	1320
	11	25	860	270	510	820	1320
	12	25	960	250	580	930	1500
	14	25	1100	290	660	1060	1710
	16	21	1090	330	650	1040	1680

schattingen uitgaande  
van lognormale verdeling

	week	n	$\bar{x}$	SD	$\hat{p}_5$	$\hat{p}_{50}$	$\hat{p}_{95}$
Prolutongroep	6	15	0.40	0.16	0.21	0.38	0.67
	7	26	0.41	0.17	0.21	0.38	0.67
	8	26	0.44	0.16	0.23	0.41	0.73
	9	26	0.41	0.15	0.22	0.39	0.69
	10	26	0.39	0.15	0.20	0.36	0.65
	11	26	0.41	0.14	0.22	0.38	0.68
	12	26	0.41	0.13	0.22	0.39	0.69
	14	26	0.45	0.15	0.24	0.43	0.76
	16	22	0.50	0.22	0.26	0.47	0.83
Placebogroep	6	13	0.47	0.18	0.23	0.43	0.79
	7	26	0.44	0.21	0.22	0.40	0.73
	8	27	0.41	0.16	0.21	0.38	0.70
	9	27	0.46	0.16	0.24	0.44	0.81
	10	27	0.43	0.15	0.22	0.41	0.75
	11	27	0.43	0.15	0.22	0.40	0.74
	12	27	0.45	0.12	0.24	0.43	0.80
	14	26	0.45	0.16	0.23	0.42	0.78
	16	23	0.51	0.15	0.27	0.49	0.90







## CURRICULUM VITAE

25 juni 1953	Geboren te Horn (L)
1971	Eindexamen Gymnasium B aan het Bisschoppelijk College te Roermond
1979	Arts-examen aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen
1979 - 1980	Reserve officier arts bij de Koninklijke Luchtmacht
1980 - 1981	Arts-assistentschap afdeling Verloskunde in het Sint Lambertusziekenhuis te Helmond (hoofd: Dr. J.T. Braaksma)
1981 - 1986	Opleiding tot gynaecoloog in het Sint Joseph-ziekenhuis te Eindhoven (opleider: Dr. J.H.J.M. Meuwissen). In het kader van samenwerking in opleidingscluster-verband zal een gedeelte van de opleiding plaatsvinden in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (opleider: Prof.Dr. A.A. Haspels)



# STELLINGEN

behorend bij het proefschrift

De invloed van  
17alfa-hydroxyprogesteroncapronaat  
op de jonge zwangerschap

F.J.L. Reijnders

1. Het therapiegebonden effect van behandelingen van recidiverende spontane abortus is niet of nauwelijks te meten.

dit proefschrift

2. Toediening van 17alfa-hydroxyprogesteronacpronaat tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan het verloop van de luteoplacentaire shift beïnvloeden.

dit proefschrift

3. Voor de individuele patient is hormonaal onderzoek tijdens het eerste trimester van de zwangerschap van betrekkelijk weinig waarde.

dit proefschrift

4. Tijdens de zwangerschap hebben, naast oestrogenen, waarschijnlijk ook progestagenen een invloed op de serumparameters voor de schildklierfunctie.

dit proefschrift

5. Er zijn argumenten om gebruiksters van antiepileptica reeds voor de conceptie foliumzuur te adviseren, alsmede in de laatste weken van de graviditeit vitamine K in farmacologisch hoge doseringen.

Deblay et al. Lancet 1982; i: 1247.

Smithells et al. Arch Dis Child 1981; 56: 911-8.

6. Bespreking van "verwezen intrauteriene vruchtdoden" kan leiden tot een verbetering van selectie van risicozwangerschappen.
7. Bij schouderpijn in het derde trimester van de zwangerschap dient de mogelijkheid van een subcapsulair leverhaematoom te worden overwogen.
8. Bij ernstige oligozoöpermie biedt intraperitoneale inseminatie uitzicht op in-vivo fertilisatie.

9. Het diagnostisch gebruik van een basaal lichaamstemperatuur curve kan kostenbesparend werken voor de gezondheidszorg.

10. It will be a sad day for society if science ultimately replaces completely old fashioned tender loving care.

R.P. Shearman, 1983

11. Vooral echo's hebben het niet voor het zeggen.

Karel Jonckheere

12. Optimaal gebruik van computers in de geneeskunde vereist een discipline die de meeste artsen niet kunnen opbrengen.

13. Bij teratogeniciteitsonderzoek dient het gezegde "dieren zijn precies als mensen" naar Fabeltjesland te worden verwezen.

Nijmegen, 19 december 1985.





